

VITALMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUM  
MECHANISMUS DER KÄLTEVASOKONSTRIKTION

Christine Weber

1973





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554605\\_0038](https://archive.org/details/IA41554605_0038)



Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München  
Direktor Prof. Dr. Seitz

VITALMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN  
ZUM MECHANISMUS DER KÄLTEVASOKONSTRIKTION

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von  
Christine Weber  
aus Garmisch-Partenkirchen

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|                             |                         |
|-----------------------------|-------------------------|
| 1. Berichterstatter:        | Priv. Doz. Dr. H. Frost |
| 2. Berichterstatter:        | Prof. Dr. W. Seitz      |
| Dekan:                      | Prof. Dr. W. Spann      |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 20. 11. 1973            |



Meinen Eltern gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

### A Einleitung

### B Methodik

Präparation und Versuchsaufbau

Versuchsablauf

Versuchsgruppen

### C Ergebnisse

Strömungsverhalten bei

1. lokaler Applikation von Adrenalin
2. lokaler Kälteeinwirkung
3. intravenöser Injektion von Reserpin
4. lokaler Applikation von Adrenalin nach intravenöser Injektion von Reserpin
5. lokaler Kälteeinwirkung nach intravenöser Injektion von Reserpin

### D Diskussion

Adrenerge Reaktionen im Splanchnicusgebiet

Strömungsverhalten in Hypothermie

Beeinflußbarkeit adrenalin- und hypothermiebedingter

Strömungsänderungen durch Reserpin

Schlußfolgerungen für die klinische Anwendung

### E Zusammenfassung

### F Literaturverzeichnis

## EINLEITUNG

Unter Kälteeinwirkung kommt es in vivo zu einer Vasokonstriktion (14, 69, 77 u.a.), die einem Wärmeverlust des betroffenen Organs entgegenwirkt und somit die Integrität des gekühlten Bezirks wie des gesamten Organismus schützt. Da das Elastin der Gefäßwand in Kälte relaxiert (55), muß der Gefäßverengung eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur zugrundeliegen, deren Ausmaß durch den Spannungsverlust der elastischen Fasern nicht eingeschränkt, sondern vielleicht gerade erst durch diesen ermöglicht wird. Die Ursache der Kältekontraktion des Muskels ist bis heute nicht in allen Punkten geklärt. Ein direkter Einfluß der Kälte auf die glatte Muskelfaser der Gefäßwand darf als gesichert gelten (23, 35, 42, 76, 77). Umstritten ist dagegen noch die Frage, ob einer hypothermiebedingten Aktivierung biogener Amine eine zusätzliche Bedeutung zukommt (42, 69).

Die Kenntnis der physiologischen Mechanismen ist die Voraussetzung für ein sinnvolles Vorgehen bei der Behandlung funktioneller hypothermieabhängiger Durchblutungsstörungen, die unter dem Bild des M. Raynaud, der *Digitii mortui*, aber auch als zusätzliche Gefäßspasmen bei organischen Gefäßveränderungen auftreten. Die klinischen Symptome dieser Krankheitsbilder weisen auf eine Beeinträchtigung vorwiegend der Mikrozirkulation hin (14, 15, 42, 77). Zur Abklärung des zugrundeliegenden Geschehens erschien deshalb eine direkte Beobachtung der Reaktion der kleinsten Gefäße unerlässlich. Wir wandten in unseren Versuchen die von CHAMBERS und ZWEIFACH (19) eingeführte Methode der vitalmikroskopischen Beobachtung der Endstrombahn des Rattenmesenterium an. Neben der Konturenschärfe der Gefäßwände und der Blutkörperchen an membranösen Geweben bietet das Mesenterium für die Untersuchung vasokonstriktorischer Mechanismen den besonderen Vorteil, daß durch die reine  $\alpha$ -Rezeptoren-Besetzung des Splanchnicusgebietes (19, 37) eine Verfälschung der Ergebnisse durch Überlagerung mit  $\beta$ -Rezeptor-Effekten ausgeschlossen werden kann.

Durch vergleichende Beobachtung der Gefäßreaktion auf lokale Adrenalin- bzw. Kälteapplikation vor und nach pharmakologischer Beeinflussung der Katecholaminspeicher soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, ob und in welchem Ausmaß eine Erhöhung der Katecholaminkonzentration -- durch kältebedingte Freisetzung oder durch verzögerten Abbau physiologisch ausgeschütteter Katecholamine -- am Mechanismus der Kältevasokonstriktion beteiligt ist.

## METHODIK

Die Versuche wurden an 64 männlichen Ratten durchgeführt, deren Körpergewicht 220 - 280g betrug. Die Tiere erhielten zu Versuchsbeginn 360 mg/kgKG Chloralhydrat i.p. injiziert, weitere 18 mg/kgKG stündlich bzw. bei Bedarf. Einige Minuten nach der ersten Injektion des Anaesthetikums wurde die Ratte auf den Rücken gelegt und auf eine durchsichtige Plexiglasplatte gespannt.

## PRÄPARATION UND VERSUCHSAUFBAU

Durch einen medianen oder lateralen Halsschnitt wurde die rechte Vena jugularis interna freigelegt und mit einem Polyaethylenkatheter <sup>\*)</sup> kanüliert. Zur

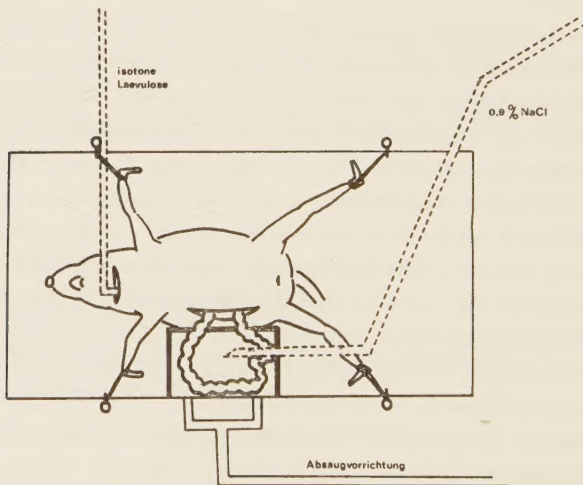


Abb. 1:     Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

<sup>\*)</sup> Intramedic Polyethylene tube PE 60, 0,76 x 1,22 mm

Freihaltung des Lumens wurde eine isotone Laevuloselösung (0,1 ml/min) infundiert.

Anschließend wurde die Bauchwand durch eine laterale Inzision durchtrennt; die Spaltung der Muskulatur und Eröffnung des Peritoneums erfolgte von einem kleinen Einschnitt her stumpf durch vorsichtiges Spreizen einer in den Spalt eingeführten Pinzette. Nachdem so ein Zugang zur Bauchhöhle geschaffen war, wurde das Tier mit der Plexiglasplatte auf dem Kreutztisch des Mikroskops befestigt. Dann wurde die terminale Ileumschlinge eventeriert und schlingenförmig auf dem erhabenen Sockel der Platte, der als Objektträger diente, ausgebreitet.

Aus einem Behälter, der in einem thermostatisch regulierten Wasserbad stand, wurde das freiliegende Mesenterium kontinuierlich mit physiologischer Kochsalzlösung berieselt. Überschüssige Flüssigkeit wurde mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Als Bezugsgröße zur Beurteilung temperaturabhängiger Strömungsveränderungen wurde die im Organbad gemessene Temperatur herangezogen. Zur Beobachtung des Strömungsverhaltens in Normothermie wurde die Temperatur auf 39°C eingestellt. Dies entspricht nach Untersuchungen von GRAYSON und MENDEL (36) der Normaltemperatur des Rattenmesenteriums.

### VERSUCHSABLAUF

Die Untersuchungen wurden mit dem "umgekehrten biologischen Mikroskop WILD M 40" durchgeführt. Die Beobachtung erfolgte im durchfallenden Licht bei einer Vergrößerung von 150 - 300 x.

Nachdem ein geeignetes Feld zur Beobachtung ausgewählt worden war, wurde zunächst eine Skizze des architektonischen Aufbaus des Gefäßbettes angelegt und Einzelheiten über den funktionellen Zustand (Strömungscharakter, Anzahl der offenen Kapillaren, spontane Vasomotion) notiert. Tiere, bei denen sich schon vor Versuchsbeginn Störungen der Durchblutung in Form von Stase, petechialen Blutungen, Sludging und gehäufte Leukozytendiapedese zeigten, wurden von der weiteren Beobachtung ausgeschlossen. Vorübergehender Stillstand der Strömung in einzelnen Kapillaren und gelegentliche spontane Strömungsumkehr sind am Rattenmesenterium dagegen nicht als pathologisch zu werten (49) und beeinflussen auch nach eigener Erfahrung die Reaktion des Gefäßbettes nicht.

Kaliberschwankungen der Gefäße konnten mit einer Mikrometerschraube gemessen werden.

### EINTEILUNG IN VERSUCHSGRUPPEN

GRUPPE A: Lokale Applikation von Adrenalin (0,001%ige Lösung)

2♂ Adrenalin: n = 10

Vorversuche zur Dosisermittlung: n = 8

GRUPPE B: Lokale Kühlung

n = 10

GRUPPE C: Intravenöse Injektion von Reserpin

n = 5

GRUPPE D: Lokale Applikation von Adrenalin nach akuter Vorbehandlung mit Reserpin

n = 13

GRUPPE E: Lokale Kühlung nach akuter Vorbehandlung mit Reserpin

n = 18

### GRUPPE A: LOKALE APPLIKATION VON ADRENALIN

#### Adrenalindosis

Die Reaktivitätsschwelle der Gefäße für Adrenalin differiert bei einzelnen Tieren derselben Spezies (13, 92). Wir suchten daher eine Dosis, auf die alle untersuchten Tiere mit einer Arteriolenkontraktion antworteten, die zum Stillstand im abhängigen Kapillargebiet führte. Nach Vorversuchen mit Dosen von 0,01 bis 2♂ Adrenalin erwies sich eine Dosis von 2♂ als geeignet.

#### Versuchsverlauf

Mit einer Tuberkulinspritze wurden jeweils 0,2 ml der oben angegebenen Adrenalinlösung auf den beobachteten Gefäßbezirk geträufelt. Die Berieselung wurde vorher abgestellt und nach 60 Sekunden wieder aufgenommen.

Bei einer Versuchsdauer von 3 Stunden wurde insgesamt 8 mal lokal Adrenalin appliziert (bei 0, 25, 50, 75, 100, 125, 150 und 175 min.). Zwischen den Versuchen wurde eine normale Strömung von mindestens 15 Minuten Dauer abgewartet.

### Untersuchungen

- 1) Änderungen des Strömungsverhaltens, insbesondere der Strömungsgeschwindigkeit
- 2) Änderungen des Arterioldurchmessers
- 3) Zeitpunkt des Eintritts von Strömungsverlangsamung und -stillstand, spontaner Wiederaufnahme und völliger Restitution der Strömung.

### GRUPPE B: LOKALE KÜHLUNG

Zur Beobachtung temperaturabhängiger Änderungen der Durchblutung wurde das Mesenterium mit Kochsalzlösung gespült, die in einem mit CO<sub>2</sub>-Schnee gefüllten Behälter gekühlt wurde. Die abfließende gekühlte Lösung wurde kontinuierlich aus einem höher gelegenen Reservoir nachgefüllt.

Als schwierig erwies es sich, in allen Versuchen gleichen Temperaturabfall und Endtemperatur zu erhalten. Durch Veränderung des Mischungsverhältnisses zwischen der gekühlten und der aus dem höheren Reservoir zufließenden Lösung und der Berieselungsgeschwindigkeit konnte eine Endtemperatur von 15 - 16,5°C erreicht werden. (Endtemperatur bei 28 Tieren (Gruppe B und E) 15,73 ± 0,11°C). Innerhalb verschiedener Temperaturbereiche ergab sich ein unterschiedliches Temperatur/Zeit-Verhalten. Es errechnet sich eine durchschnittliche Kühlgeschwindigkeit

im Bereich von 39 auf 20°C von 17,8°/min

im Bereich von 20 auf 15,7°C von 3,8°/min.

### Versuchsverlauf

Die Versuchsdauer wurde auf drei Stunden festgesetzt. Die kalte Berieselung wurde jeweils nach 10 Minuten von einer körperwarmen abgelöst. Da wieder ein Zeitraum von 15 Minuten normaler Strömung zwischen den einzelnen Kühlungen abgewartet wurde, konnte pro Versuch und Tier insgesamt 6 mal gekühlt werden (0, 35, 70, 105, 140 und 175 Minuten).

Es wurden dieselben Parameter wie in Gruppe A untersucht.

### GRUPPE C: INTRAVENÖSE INJEKTION VON RESERPIN

Bei 5 Tieren wurden jeweils 0,1 mg/kgKG Reserpin durch den Jugulariskatheter injiziert und das Verhalten der Endstrombahn drei Stunden lang beobachtet.

GRUPPE D: LOKALE APPLIKATION VON ADRENALIN NACH AKUTER  
VORBEHANDLUNG MIT RESERPIN

Zu Beginn jeden Versuches wurden 2♂ Adrenalin lokal appliziert, um sicher zu sein, daß eine im Normbereich liegende Reaktivität auf Adrenalin vorliegt. Das traf in allen Fällen zu.

5 Minuten nach Injektion von 0,1 mg/kgKG Reserpin wurden zusätzlich 2♂ Adrenalin lokal verabreicht. Diese Adrenalinapplikation wurde in der schon beschriebenen Weise drei Stunden lang fortgesetzt.

GRUPPE E: LOKALE KÜHLUNG NACH AKUTER VORBEHANDLUNG MIT  
RESERPIN

In dieser Gruppe wurde der Einfluß von Reserpin auf temperaturabhängige Änderungen der Durchblutung untersucht. Nach Injektion von 0,1 mg/kgKG Reserpin wurde der in Gruppe B beschriebene Versuchsablauf eingehalten.



## ERGEBNISSE

Temperatur- und Zeitangaben im Text geben Mittelwerte und mittlere Fehler des Mittelwertes an. Die ihnen zugrundeliegenden Einzelwerte sind den Abbildungen und Tabellen zu entnehmen, auf die bei den einzelnen Angaben hingewiesen wird.

### 1) LOKALE APPLIKATION VON ADRENALIN

An 8 Tieren wurde die Wirkung von Adrenalin Dosen im Bereich von 0,01 bis 2  $\mu$  untersucht.

Auf lokale Gabe von 0,01 bis 0,5  $\mu$  ergaben sich zwischen den einzelnen Tieren starke qualitative Unterschiede in der Reaktion: In einem Teil der Fälle kam es unter Kontraktion der Arteriolen zur Verlangsamung oder zum Stillstand der Strömung, während in anderen Fällen bei derselben Dosis eine sichtbare Wirkung ausblieb. Vasodilatation wurde in keinem Fall beobachtet. Auf eine Dosis von 1  $\mu$  Adrenalin antworteten die Arteriolen zwar regelmäßig mit einer Kontraktion, der Zeitpunkt des Wirkungseintrittes und die Wirkungsdauer variierten jedoch erheblich. Erst bei einer Steigerung der Dosis auf 2  $\mu$  war die Wirkung des Adrenalin bei allen untersuchten Tieren reproduzierbar. Es trat in jedem Fall eine Kontraktion nach vergleichbarer Einwirkungsdauer ein. Aus diesem Grund wurde bei den im folgenden besprochenen Versuchen an 10 Tieren eine Dosis von 2  $\mu$  Adrenalin verabreicht.

Nach lokaler Applikation dieser Dosis war regelmäßig folgende Reaktion zu beobachten:

Nach  $20,9 \pm 0,8$  Sekunden (Abb. 2) verlangsamte sich die Strömung in der Arteriole erheblich, was sich am Körnigwerden des Blutfadens und am Verlust des Plasmarandsaumes erkennen läßt. Erst verzögert erfolgte eine Engerstellung der Arteriole in sichtbarem Ausmaß.  $31,3 \pm 0,8$  Sekunden nach Adrenalin-gabe (Abb. 2) kam die Strömung in der Arteriole wie auch im zugehörigen Kapillargebiet und in der abführenden Vene zum Stillstand. Das Lumen der Arteriole war nun auf mindestens ein Drittel des Ausgangswertes eingengt, oft auch ganz verschlossen. Das Kaliber der Vene blieb dabei unverändert. In seltenen Fällen ergab es sich zufällig, daß neben der kontrahierten Arteriole eine Vene lag, die von einem entfernteren Kapillargebiet gespeist wurde. Die Strömung in einer solchen Vene wurde nicht beeinflusst.

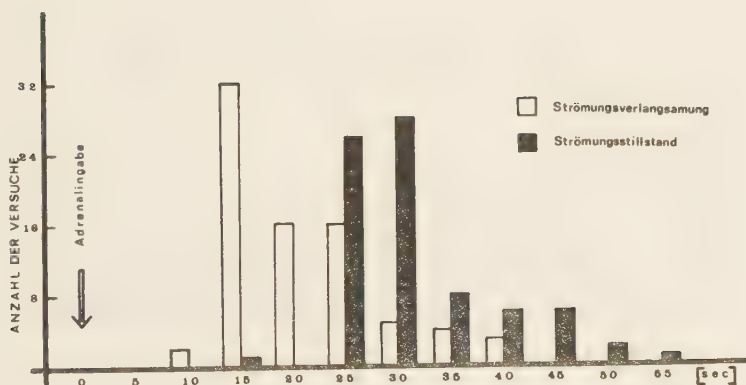


Abb. 2 Änderung des Strömungsverhaltens nach Adrenalingabe

Der bevorstehende Wiederbeginn der Strömung kündigte sich durch arterielle Ruckbewegungen an. Die Strömung begann häufig, aber nicht regelmäßig, zunächst in zentripetaler Richtung. Nach mehrmaliger Strömungsumkehr folgte bei gleichzeitiger sichtbarer Weiterstellung der Arteriole eine langsame Strömung in normaler Richtung, die - zunächst meist über av-Brücken - auch die Blutsäule in der Vene in Bewegung brachte. Nach  $461 \pm 6,4$  Sekunden (Abb. 3a) war wieder eine normale Strömung in Arterie und Vene zu beobachten. Die Arteriole hatte ihr Ausgangskaliber erreicht. Das zugehörige Kapillargebiet war nach dem vorübergehenden Stillstand gut durchblutet; oft wurden sogar Kapillaren eröffnet, die zu Versuchsbeginn nicht zu sehen waren.

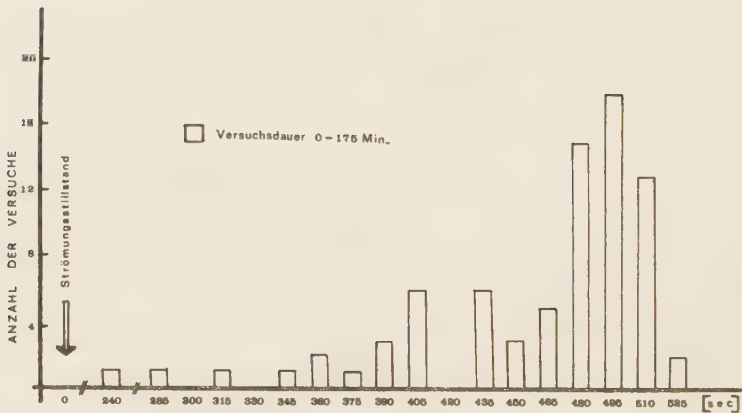


Abb. 3a) Restitution der Strömung nach adrenalinbedingtem Strömungsstillstand

### Einfluß der Versuchsdauer

Eine qualitative Änderung der Adrenalinwirkung wurde nicht beobachtet; auch nach einer Versuchsdauer von 180 Minuten reagierten die Arteriolen in gewohnter Weise mit einer Engerstellung ihres Lumens.

In den Tabellen 1a, b und 2 sind Eintritt und Dauer der Adrenalinwirkung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, d.h. von der Anzahl der vorausgegangenen Adrenalingaben, dargestellt.

Der Zeitpunkt des Wirkungseintrittes ändert sich nicht signifikant.

Anders verhält sich die Wirkungsdauer:

In Abb. 3a fällt bereits eine starke Streuung der für alle Versuche insgesamt dargestellten Zeitspannen zwischen Stillstand und Restitution der Strömung auf. Abb. 3b und Tab. 2 zeigen deutlich, daß sich die Wirkungsdauer von Adrenalin nach wiederholten Gaben bei demselben Tier ab einer Versuchsdauer von 125 Minuten (6. Applikation) und mehr kontinuierlich verkürzt.

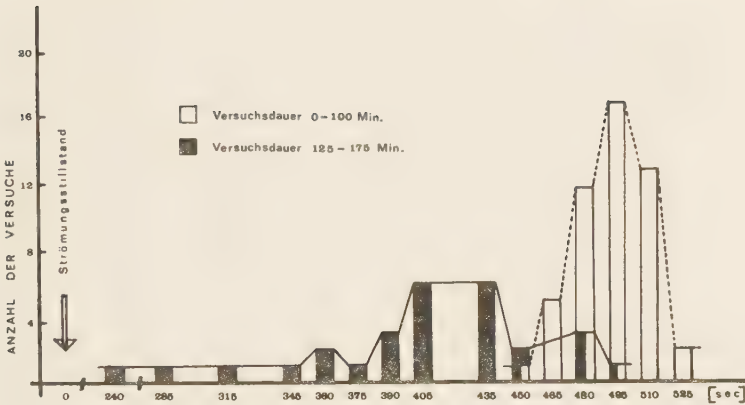


Abb. 3b) Aufschlüsselung des Kollektivs nach unterschiedlicher Versuchsdauer

Bei häufiger Wiederholung der Versuche an demselben Tier trat manchmal irreversible Stase auf, vom Stillstand deutlich zu unterscheiden durch die homogene Blutsäule. In diesem Zustand bestand Neigung zur Bildung von Mikrothromben. Ebenfalls nach längerer Versuchsdauer kam es mehrmals zur Ansammlung von Leukozyten an der Gefäßwand und zur Diapedese aus dem Gefäß. Austritt von Erythrozyten konnte nur nach versehentlich erfolgter mechanischer Gefäßwandschädigung festgestellt werden.

| Versuchs-<br>dauer | 0<br>MIN | 25<br>MIN | 50<br>MIN | 75<br>MIN | 100<br>MIN | 125<br>MIN | 150<br>MIN | 175<br>MIN |
|--------------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Versuchs-<br>tier  |          |           |           |           |            |            |            |            |
| 9                  | 15       | 25        | 15        | 15        | 15         | 10         | 20         | 20         |
| 10                 | 25       | 25        | 15        | 25        | 30         | 20         | 20         | 15         |
| 11                 | 15       | 20        | 15        | 15        | 25         | 15         | --         | --         |
| 12                 | 20       | 20        | 15        | 20        | 15         | 20         | 25         | 25         |
| 13                 | 12       | 15        | 20        | 22        | 15         | 15         | 14         | 17         |
| 14                 | 15       | 17        | 20        | 15        | 13         | 15         | 23         | 25         |
| 15                 | 40       | 40        | 25        | 35        | 40         | 35         | 25         | 30         |
| 16                 | 28       | 28        | 25        | 29        | 20         | 15         | 15         | 25         |
| 17                 | 15       | 15        | 15        | 15        | 20         | 15         | 20         | 20         |
| 18                 | 25       | 25        | 25        | 15        | 15         | 35         | 35         | 15         |
| $\bar{x}$          | 21,0     | 23,0      | 19,0      | 20,5      | 21,0       | 19,5       | 22,2       | 21,1       |
| $\sigma \bar{x}$   | 2,8      | 2,5       | 1,5       | 2,3       | 2,7        | 2,7        | 2,1        | 1,8        |

Tabelle 1a) Strömungsverlangsamung

| Versuchs-<br>dauer | 0<br>MIN | 25<br>MIN | 50<br>MIN | 75<br>MIN | 100<br>MIN | 125<br>MIN | 150<br>MIN | 175<br>MIN |
|--------------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| V.-Tier            |          |           |           |           |            |            |            |            |
| 9                  | 30       | 35        | 30        | 30        | 25         | 25         | 30         | 25         |
| 10                 | 35       | 30        | 25        | 35        | 40         | 30         | 30         | 25         |
| 11                 | 25       | 30        | 25        | 25        | 35         | 25         | --         | --         |
| 12                 | 30       | 25        | 25        | 25        | 25         | 25         | 30         | 40         |
| 13                 | 15       | 25        | 30        | 30        | 25         | 25         | 25         | 30         |
| 14                 | 25       | 30        | 30        | 25        | 25         | 25         | 35         | 40         |
| 15                 | 55       | 50        | 35        | 45        | 50         | 45         | 35         | 45         |
| 16                 | 45       | 45        | 35        | 35        | 30         | 25         | 25         | 30         |
| 17                 | 30       | 25        | 30        | 25        | 30         | 30         | 30         | 30         |
| 18                 | 30       | 30        | 30        | 35        | 30         | 40         | 45         | 30         |
| $\bar{x}$          | 32,0     | 32,5      | 29,5      | 31,0      | 31,5       | 29,5       | 31,7       | 32,7       |
| $\sigma \bar{x}$   | 3,5      | 2,7       | 1,2       | 2,1       | 2,6        | 2,3        | 1,9        | 2,3        |

Tabelle 1b) Strömungsstillstand

Tabelle 1 a/b

Zeitspanne [sec] zwischen lokaler Adrenalingabe und sichtbarer Änderung des arteriellen Strömungsverhaltens in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, d.h. von der Anzahl der vorausgegangenen Adrenalingaben.

Adrenalingaben bei 0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 Min.

$\bar{x}$  = Mittelwert;  $\sigma \bar{x}$  = mittl. Fehler d. Mittelw.

| Versuchsdauer    | 0<br>MIN | 25<br>MIN | 50<br>MIN | 75<br>MIN | 100<br>MIN | 125<br>MIN | 150<br>MIN | 175<br>MIN |
|------------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| Versuchstier     |          |           |           |           |            |            |            |            |
| 9                | 510      | 480       | 495       | 510       | 465        | 450        | 405        | 375        |
| 10               | 480      | 495       | 480       | 480       | 480        | 480        | 405        | 360        |
| 11               | 510      | 495       | 495       | 495       | 495        | 435        | ---        | ---        |
| 12               | 495      | 495       | 480       | 465       | 465        | 435        | 435        | 405        |
| 13               | 525      | 525       | 510       | 510       | 510        | 495        | 480        | 450        |
| 14               | 495      | 510       | 510       | 495       | 450        | 408        | 345        | 315        |
| 15               | 510      | 495       | 510       | 510       | 480        | 390        | 390        | 360        |
| 16               | 480      | 480       | 480       | 480       | 465        | 390        | 285        | 240        |
| 17               | 495      | 510       | 510       | 495       | 480        | 480        | 435        | 405        |
| 18               | 495      | 495       | 495       | 495       | 465        | 435        | 435        | 405        |
| $\bar{x}$        | 499,5    | 498,0     | 496,5     | 493,5     | 475,5      | 439,5      | 401,7      | 368,3      |
| $\sigma \bar{x}$ | 4,5      | 4,4       | 4,2       | 4,7       | 5,5        | 11,8       | 18,2       | 19,4       |

Tabelle 2

Dauer der Adrenalinwirkung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer.  
 Zeitspanne zwischen Stillstand und Restitution der Strömung;  
 Zeitangaben in Sekunden.

## 2) LOKALE KÄLTEEINWIRKUNG

Bei schneller Kühlung von  $39$  auf  $15,7^{\circ}\text{C}$  erfolgte eine Konstriktion der Arteriole, die in ihrer Heftigkeit der nach Gabe von  $2\mu$  Adrenalin entsprach. Bereits bei einer Badtemperatur von  $19,9 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$  (Abb. 4) war eine Strömungsverlangsamung in der Arteriole und im abhängigen Kapillargebiet sichtbar; zum völligen Stillstand im beobachteten Gefäßabschnitt kam es erst, wenn eine Temperatur von  $15,7 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$   $31,4 \pm 2,9$  Sekunden lang eingewirkt hatte (Abb. 4). Bei 10 Minuten andauernder Kühlung stand die Strömung nicht über den ganzen Zeitraum still, sondern es erfolgte ein ständiger Wechsel zwischen einer Vaso-  
konstriktion mit Strömungsstillstand von 60 bis 130 Sekunden Dauer und einer Vasodilatation mit Strömungsbeschleunigung von 20 bis 60 Sekunden Dauer. Die abführende Vene zeigte auch hier keine Kontraktion, sondern Strömungsverlangsamung bis Stillstand in Abhängigkeit von arteriellen Strömungsveränderungen.

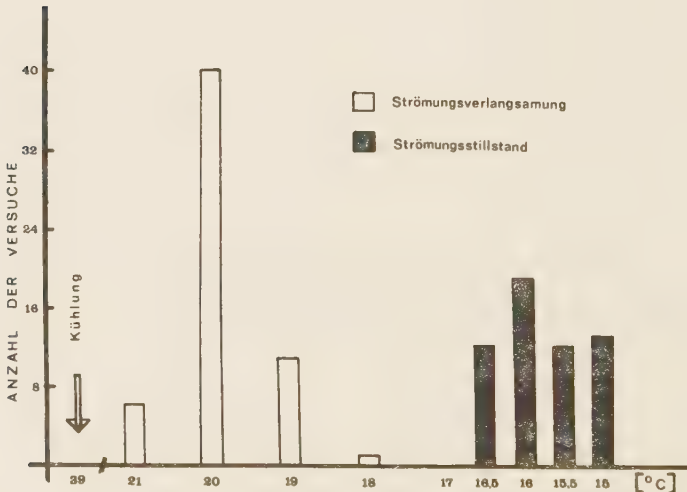


Abb. 4 Änderung des Strömungsverhaltens bei lokaler Kälteapplikation.  
Angaben sind die aktuellen Badtemperaturen.

Die Vasokonstriktion war bei Erwärmung voll reversibel. Allerdings reproduziert der Temperaturverlauf bei Erwärmung (Abb. 5) nicht genau den Verlauf bei Kühlung. Unter der nach 10 Minuten aufgenommenen warmen Berieselung beschleunigte sich bei 9 Tieren - nach mehrmaliger Strömungsumkehr - die Strömung in zentrifugaler Richtung erst bei einer Temperatur von  $25 \pm 0,2^\circ\text{C}$ . Die völlige Restitution der Strömungsgeschwindigkeit erfolgte im Temperaturbereich von 29 bis  $35^\circ\text{C}$  ( $\bar{x} = 31,2 \pm 0,23^\circ$ )

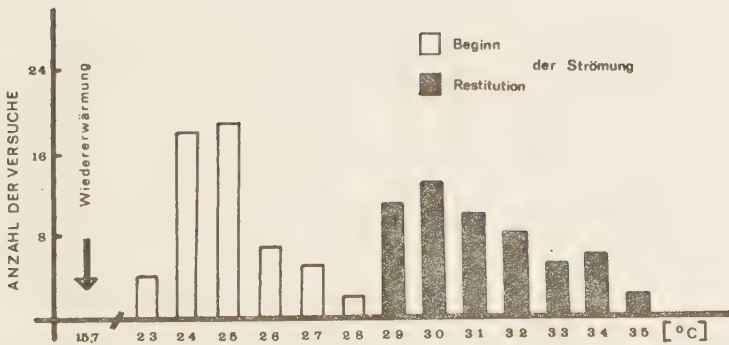


Abb. 5 Strömungsverhalten bei Wiedererwärmung

| Versuchs-<br>dauer | 0<br>MIN | 35<br>MIN | 70<br>MIN | 105<br>MIN | 140<br>MIN | 175<br>MIN |
|--------------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| Versuchs-<br>tier  |          |           |           |            |            |            |
| 19                 | 20       | 20        | 20        | 20         | 20         | 20         |
| 20                 | 21       | 20        | 18        | 20         | 20         | 20         |
| 21                 | 20       | 20        | 19        | 20         | 19         | 20         |
| 22                 | 20       | 19        | 20        | 20         | 20         | 19         |
| 23                 | 20       | 20        | 20        | 19         | 20         | 21         |
| 24                 | 20       | 20        | 21        | 19         | 20         | 20         |
| 25                 | 19,5     | 20        | 20        | 20         | 19         | 20         |
| 26                 | 20       | 20        | 20        | 21         | 19         | 21         |
| 27                 | 20       | 20        | 19        | 20         | --         | --         |
| 28                 | 20       | 21        | 20        | 19         | 20         | 20         |
| $\bar{x}$          | 20,1     | 20,0      | 19,7      | 19,8       | 19,7       | 20,1       |
| $\sigma \bar{x}$   | 0,1      | 0,1       | 0,3       | 0,2        | 0,2        | 0,2        |

Tabelle 3a)

Temperatur  $\left[ ^\circ\text{C} \right]$  des Organbades bei Strömungsverlangsamung

| Versuchs-<br>dauer | O MIN | 35 MIN |       | 70 MIN |       | 105 MIN |      | 140 MIN |       | 175 MIN |       |
|--------------------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|------|---------|-------|---------|-------|
| Versuchs-<br>tier  | °C    | sec    | °C    | sec    | °C    | sec     | °C   | sec     | °C    | sec     | °C    |
| 19                 | 16    | 0      | 15,5  | 20     | 15,5  | 50      | 15,5 | 50      | 15,5  | 30      | 15,5  |
| 20                 | 16    | 20     | 16    | 80     | 16    | 0       | 16   | 20      | 16    | 20      | 16    |
| 21                 | ----- | -----  | ----- | -----  | ----- | -----   | 15,5 | 20      | 15,5  | 30      | 15,5  |
| 22                 | 16    | 30     | 16    | 50     | 16    | 30      | 16   | 40      | 16    | 40      | 16    |
| 23                 | 15    | 30     | 15    | 0      | 15    | 60      | 15   | 30      | 15    | 0       | 15    |
| 24                 | 16    | 30     | 16    | 60     | 16    | 60      | 16   | 40      | 16    | 30      | 16    |
| 25                 | 16,5  | 40     | 16,5  | 40     | 16,5  | 40      | 16,5 | 60      | 16,5  | 30      | 16,5  |
| 26                 | 15,5  | 0      | 15,5  | 0      | 15    | 0       | 15   | 10      | 15    | 30      | 15    |
| 27                 | 15    | 90     | 15    | 40     | 15    | 40      | 15   | 30      | ----- | -----   | ----- |
| 28                 | 16,5  | 20     | 16,5  | 10     | 16,5  | 30      | 16,5 | 20      | 16,5  | 40      | 16,5  |
| $\bar{x}$          | 15,8  | 28,8   | 15,8  | 33,5   | 15,7  | 34,4    | 15,7 | 32,0    | 15,8  | 27,8    | 15,8  |
| $6\bar{x}$         | 0,2   | 8,8    | 0,2   | 9,3    | 0,2   | 7,5     | 0,2  | 4,9     | 0,2   | 4,0     | 0,2   |

Tabelle 3b) Einwirkungsdauer [sec] der Versuchstemperatur [°C] bis zum Eintritt des Strömungsstillstandes.

Tab. 3a/b) Arterielles Strömungsverhalten bei mehrmaliger Kühlung.  
Kühlung bei 0, 35, 70, 105, 140, 175 Min.

| Versuchsdauer<br>Versuchstier | 0<br>MIN | 35<br>MIN | 70<br>MIN | 105<br>MIN | 140<br>MIN | 175<br>MIN |
|-------------------------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 19                            | 25       | 27        | 25        | 24         | 23         | 23         |
| 20                            | 24       | 24        | 26        | 24         | 23         | 25         |
| 21                            | --       | --        | --        | 28         | 26         | 27         |
| 22                            | 25       | 26        | 24        | 24         | 26         | 25         |
| 23                            | 25       | 27        | 27        | 28         | 26         | 26         |
| 24                            | 25       | 24        | 25        | 25         | 27         | 25         |
| 25                            | 24       | 24        | 24        | 26         | 25         | 25         |
| 26                            | 25       | 24        | 25        | 24         | 24         | 24         |
| 27                            | 24       | 25        | 25        | 25         | --         | --         |
| 28                            | 23       | 25        | 24        | 24         | 24         | 25         |
| $\bar{x}$                     | 24,5     | 25,1      | 25,0      | 25,2       | 24,9       | 25,0       |
| $\delta \bar{x}$              | 0,2      | 0,4       | 0,3       | 0,5        | 0,5        | 0,4        |

Tab. 4a) Temperatur  $[^{\circ}\text{C}]$  des Organbads bei Wiederbeginn der Strömung

| Versuchsdauer<br>Versuchstier | 0<br>MIN | 35<br>MIN | 70<br>MIN | 105<br>MIN | 140<br>MIN | 175<br>MIN |
|-------------------------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 19                            | 32       | 24        | 34        | 29         | 29         | 30         |
| 20                            | 29       | 29        | 31        | 29         | 29         | 30         |
| 21                            | --       | --        | --        | 34         | 35         | 35         |
| 22                            | 30       | 32        | 30        | 29         | 32         | 31         |
| 23                            | 29       | 33        | 33        | 34         | 34         | 34         |
| 24                            | 30       | 29        | 31        | 30         | 32         | 30         |
| 25                            | 30       | 30        | 32        | 33         | 33         | 32         |
| 26                            | 31       | 31        | 32        | 31         | 31         | 32         |
| 27                            | 29       | 30        | 30        | 29         | --         | --         |
| 28                            | 30       | 31        | 33        | 31         | 30         | 31         |
| $\bar{x}$                     | 30,0     | 31,0      | 31,7      | 30,9       | 31,6       | 31,6       |
| $\delta \bar{x}$              | 0,3      | 0,6       | 0,5       | 0,7        | 0,7        | 0,6        |

Tab. 4b) Temperatur  $[^{\circ}\text{C}]$  bei völliger Restitution

Tabellen 4a/b Verhalten der arteriellen Strömung bei Wiedererwärmung

### Einfluß der Versuchsdauer:

In den Tabellen 3 und 4 sind Wirkungseintritt der Kühlung bzw. der Erwärmung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer dargestellt; die Werte bei Versuchsen-  
de unterscheiden sich nicht signifikant von den Ausgangswerten. Veränderungen der Gefäßwand, wie z.B. Quellung der Endothelzellen oder Ablagerungen von Thrombozyten an der Gefäßwand konnten bei 300 facher Vergrößerung im normalen Versuchsverlauf nicht beobachtet werden. Mikrothromben bildeten sich nur im Zusammenhang mit dem Auftreten von Stase bei einem Tier nach längerer Versuchsdauer. Bei diesem Tier kam die Strömung nach einer Versuchsdauer von 140 Minuten (5. Kühlung) nicht mehr in Gang.

### 3. INTRAVENÖSE INJEKTION VON RESERPIN

Im Verlauf von 3 Stunden nach parenteraler Zufuhr von 0,1 mg/kgKG Reserpin waren keine anhaltenden Änderungen der Gefäßdurchmesser oder der Strömungsgeschwindigkeit zu beobachten.

### 4. ADRENALINGABE NACH VORBEHANDLUNG MIT RESERPIN

Bei allen Tieren dieser Versuchsserie wurden vor der Reserpingabe 2 Adrenalin zur Kontrolle appliziert. Tab. 5 und 6 zeigen, daß die Reaktion der Tiere in allen Fällen mit der der Gruppe A übereinstimmte.

5 bis 180 Minuten nach der Reserpininjektion glich die Antwort auf lokale Adrenalingabe der von Gruppe A bekannten Reaktion insoweit, als es wieder zur Arteriolenkonstriktion mit Verlangsamung und Stillstand der Strömung kam, und sich die Strömung auch hier nach einiger Zeit restituierte. Abb. 6 zeigt, daß der Eintritt der Verlangsamung nach  $19,9 \pm 0,5$  Sekunden und des Stillstandes nach  $31,9 \pm 0,5$  Sekunden zeitlich dem ohne Reserpingabe (vgl. Gruppe A) entspricht: Diese Werte ändern sich mit längerer Versuchsdauer nicht signifikant (Tab. 5).

| Versuchs-<br>tier | vor<br>Reserp.<br>in. | ZEITSPANNE NACH RESERPINGABE |        |        |        |         |         |         |         |    |    |
|-------------------|-----------------------|------------------------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|----|----|
|                   |                       | 5 MIN                        | 30 MIN | 55 MIN | 80 MIN | 105 MIN | 130 MIN | 155 MIN | 180 MIN |    |    |
| 34                | 25                    | 25                           | 25     | 25     | 25     | 25      | 25      | 25      | 25      | 25 | 25 |
| 35                | 25                    | 25                           | 25     | 30     | 30     | 30      | 30      | 30      | 30      | 30 | 30 |
| 36                | 15                    | 15                           | 15     | 20     | 20     | 20      | 20      | 20      | 20      | 20 | 20 |
| 37                | 20                    | 20                           | 20     | 20     | 20     | 20      | 20      | 20      | 20      | 20 | 20 |
| 38                | 20                    | 15                           | 15     | 20     | 20     | 20      | 20      | 20      | 20      | 20 | 20 |
| 39                | 15                    | 15                           | 15     | 20     | 20     | 20      | 20      | 15      | 15      | 10 | 10 |
| 40                | 15                    | 15                           | 20     | 20     | 20     | 20      | 15      | 15      | --      | -- | -- |
| 41                | 25                    | 20                           | 25     | 25     | 30     | 25      | 25      | 15      | 15      | 10 | 10 |
| 42                | 15                    | 15                           | 15     | 20     | 20     | 20      | 20      | 20      | 20      | 20 | 20 |
| 43                | 15                    | 15                           | 15     | 15     | 15     | 15      | 20      | 20      | 20      | 20 | 20 |
| 44                | 15                    | 15                           | 15     | 15     | 20     | 20      | 20      | 20      | 20      | 10 | 10 |
| 45                | 15                    | 20                           | 25     | 25     | 25     | 25      | 25      | 25      | 25      | 15 | 15 |
| 46                | 20                    | 20                           | 15     | 15     | 20     | 15      | 10      | 15      | 15      | 10 | 10 |
| $\bar{x}$         | 18,5                  | 18,1                         | 18,9   | 20,8   | 21,9   | 21,2    | 20,8    | 20,0    | 17,5    |    |    |
| $\sigma \bar{x}$  | 1,2                   | 1,1                          | 1,3    | 1,3    | 1,2    | 1,2     | 1,4     | 1,3     | 1,9     |    |    |

Tab. 5a) Strömungsverlangsamung

| Versuchs-<br>tier | vor<br>Reserp.<br>inj. | ZEITSPANNE NACH RESERPINGABE |        |        |        |         |         |         |         |  |
|-------------------|------------------------|------------------------------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|--|
|                   |                        | 5 MIN                        | 30 MIN | 55 MIN | 80 MIN | 105 MIN | 130 MIN | 155 MIN | 180 MIN |  |
| 34                | 35                     | 35                           | 35     | 30     | 35     | 30      | 30      | 30      | 35      |  |
| 35                | 40                     | 35                           | 35     | 40     | 40     | 40      | 40      | 40      | 40      |  |
| 36                | 30                     | 30                           | 30     | 30     | 30     | 30      | 30      | 30      | 30      |  |
| 37                | 30                     | 35                           | 35     | 35     | 40     | 40      | 35      | 30      | 30      |  |
| 38                | 35                     | 35                           | 35     | 40     | 40     | 40      | 40      | 40      | 40      |  |
| 39                | 25                     | 25                           | 30     | 30     | 30     | 30      | 30      | 25      | 15      |  |
| 40                | 25                     | 25                           | 30     | 30     | 30     | 25      | 25      | 25      | --      |  |
| 41                | 40                     | 35                           | 40     | 40     | 40     | 35      | 35      | 20      | 15      |  |
| 42                | 25                     | 30                           | 30     | 35     | 30     | 30      | 30      | 30      | 30      |  |
| 43                | 25                     | 30                           | 30     | 30     | 30     | 35      | 30      | 30      | 30      |  |
| 44                | 25                     | 25                           | 25     | 30     | 30     | 30      | 35      | 30      | 30      |  |
| 45                | 25                     | 35                           | 35     | 40     | 35     | 35      | 35      | 35      | 25      |  |
| 46                | 35                     | 35                           | 35     | 30     | 30     | 25      | 25      | 25      | 20      |  |
| $\bar{x}$         | 30,4                   | 31,5                         | 32,7   | 33,8   | 33,8   | 32,7    | 32,3    | 30,0    | 28,3    |  |
| $6 \bar{x}$       | 1,7                    | 1,2                          | 1,1    | 1,3    | 1,3    | 1,5     | 1,3     | 1,6     | 2,4     |  |

Tabellen 5a/b

Lokale Adrenalingabe nach Vorbehandlung mit Reserin.

Zeitspanne [sec] zwischen Adrenalinapplikation und Änderung des arteriellen Strömungsverhaltens.

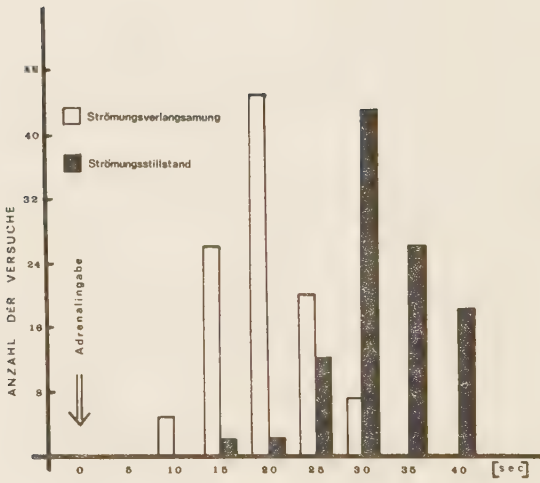


Abb. 6

Änderung des Strömungsverhaltens bei Adrenalingabe nach Vorbehandlung mit Reserpin.

| Versuchs-<br>tier            | vor<br>Reserpin-<br>inj. | 5 MIN | 30 MIN | 55 MIN | 80 MIN | 105 MIN | 130 MIN | 155 MIN | 180 MIN |
|------------------------------|--------------------------|-------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| ZEITSPANNE NACH RESERPINGABE |                          |       |        |        |        |         |         |         |         |
| 34                           | 495                      | 480   | 480    | 450    | 435    | 420     | 510     | 585     | 630     |
| 35                           | 465                      | 495   | 465    | 435    | 420    | 435     | 480     | 570     | 600     |
| 36                           | 495                      | 495   | 480    | 420    | 420    | 420     | 495     | 555     | 585     |
| 37                           | 525                      | 510   | 480    | 435    | 405    | 390     | 555     | 630     | 645     |
| 38                           | 510                      | 525   | 495    | 405    | 390    | 390     | 555     | 615     | 660     |
| 39                           | 495                      | 510   | 495    | 420    | 405    | 405     | 495     | 600     | 645     |
| 40                           | 465                      | 465   | 450    | 390    | 375    | 360     | 510     | 585     | ---     |
| 41                           | 495                      | 495   | 465    | 390    | 375    | 375     | 495     | 555     | 600     |
| 42                           | 495                      | 510   | 495    | 420    | 405    | 405     | 510     | 600     | 600     |
| 43                           | 465                      | 480   | 450    | 360    | 360    | 375     | 495     | 555     | 630     |
| 44                           | 510                      | 525   | 510    | 435    | 420    | 435     | 495     | 570     | 600     |
| 45                           | 480                      | 495   | 480    | 420    | 405    | 420     | 525     | 585     | 600     |
| 46                           | 495                      | 480   | 480    | 420    | 420    | 420     | 480     | 585     | 585     |
| $\bar{x}$                    | 491,5                    | 497,3 | 478,9  | 415,4  | 402,7  | 403,9   | 507,7   | 583,9   | 615,0   |
| $\sigma \bar{x}$             | 5,1                      | 5,1   | 4,9    | 6,7    | 6,1    | 6,7     | 6,8     | 6,5     | 7,1     |

Tabelle 6

Lokale Adrenalingabe nach Vorbehandlung mit Reserpin.

Dauer der Adrenalinwirkung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer.

Zeitspanne [sec] zwischen Stillstand und Restitution der Strömung.

Tabelle 6 und Abb. 7 geben Aufschluß über die Abhängigkeit der Wirkungsdauer des Adrenalin von der Versuchsdauer, bzw. von der Zeitspanne zwischen Reserpininjektion und Adrenalingabe. Es ergibt sich, daß die Wirkungsdauer des Adrenalin 55 bis 155 Minuten nach Reserpingabe abnimmt, während sie anschließend kontinuierlich zunimmt, und 180 Minuten nach Reserpingabe den Ausgangswert um 118 Sekunden (24%) überschreitet.

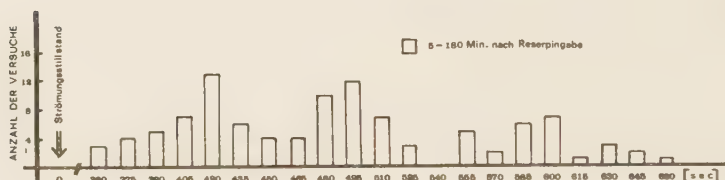


Abb. 7a) Restitution der Strömung nach adrenalinbedingtem Strömungsstillstand bei reserpinbehandelten Tieren.

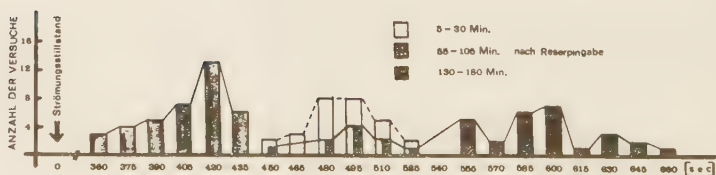


Abb. 7b) Aufschlüsselung des Kollektivs nach unterschiedlicher Versuchsdauer.

Somit zeigt sich nach Vorbehandlung mit Reserpin eine vorübergehende Verkürzung mit nachfolgender Verlängerung der Adrenalinwirkung bei unverändertem zeitlichem Wirkungseintritt und Kontraktionsstärke.

### 5) LOKALE KÄLTEEINWIRKUNG NACH VORBEHANDLUNG MIT RESERPIN

Es wurden nur Tiere verwendet, die bei der Kontrolle vor Reserpingabe wie die der Gruppe B - lokale Kühlung - reagierten (Tab. 7 und 8, jeweils 1. Spalte).

Auch nach Reserpingabe kontrahierten sich die Arteriolen bei Kühlung; es kam zur Strömungsverlangsamung bis zum Stillstand (abwechselnd verlangsamt/beschleunigt wie in Gruppe B). Abb. 8 zeigt, daß die Korrelationswerte Aktual-

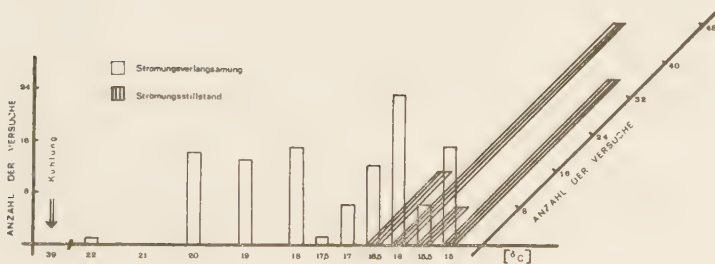


Abb. 8 Änderung des Strömungsverhaltens bei lokaler Kälteapplikation nach Vorbehandlung mit Reserpin.

| Versuchs-<br>tief | vor<br>Reserpin-<br>inj. | ZEITSPANNE NACH RESERPINGABE |        |        |         |         |         |  |  |
|-------------------|--------------------------|------------------------------|--------|--------|---------|---------|---------|--|--|
|                   |                          | 5 MIN                        | 40 MIN | 75 MIN | 110 MIN | 145 MIN | 180 MIN |  |  |
| 47                | 20                       | 20                           | 15,5   | 15,5   | 15,5    | 17,5    | 18      |  |  |
| 48                | 17                       | 20                           | 17     | 16,5   | 16      | 16      | 18      |  |  |
| 49                | 20                       | 19                           | 15     | 15     | 15      | 19      | 19      |  |  |
| 50                | 20                       | 20                           | 16,5   | 16,5   | 15      | ---     | ---     |  |  |
| 51                | 20                       | 20                           | 16,5   | 16,5   | 16,5    | 17      | 18      |  |  |
| 52                | 20                       | 20                           | 16     | 16     | 16      | 18      | 18      |  |  |
| 53                | 20                       | 20                           | 16     | 16     | 16      | 18      | 18      |  |  |
| 54                | 20                       | 19                           | 16,5   | 16,5   | 16,5    | 20      | 20      |  |  |
| 55                | 20                       | 19                           | 20     | 15     | 15      | 19      | 19      |  |  |
| 56                | 20                       | 20                           | 16     | 16     | 16      | 17      | 18      |  |  |
| 57                | 20                       | 20                           | 15     | 15     | 15      | 16      | 17      |  |  |
| 58                | 20                       | 18                           | 16     | 16     | 16      | 17      | 18      |  |  |
| 59                | 19                       | 22                           | 15     | 15     | 15      | 16      | 16      |  |  |
| 60                | 19                       | 18                           | 16,5   | 16,5   | 16,5    | 19      | 19      |  |  |
| 61                | 19                       | 20                           | 16     | 16     | 16      | 18      | 19      |  |  |
| 62                | 20                       | 19                           | 16     | 16     | 16      | 18      | 19      |  |  |
| 63                | 20                       | 20                           | 15,5   | 15,5   | 15,5    | 18      | 18      |  |  |
| 64                | 20                       | 20                           | 15     | 15     | 15      | 18      | 19      |  |  |
| $\bar{x}$         | 19,7                     | 19,7                         | 16,1   | 15,8   | 15,8    | 17,7    | 18,3    |  |  |
| $\sigma \bar{x}$  | 0,2                      | 0,2                          | 0,3    | 0,1    | 0,1     | 0,3     | 0,3     |  |  |

Tab. 7a

Temperatur [ $^{\circ}\text{C}$ ] des Organbads bei Strömungsverlangsamung

| Ver-<br>suchs-<br>tier |      | vor<br>Res.inj. |      | ZEITSPANNE NACH RESERPINGABE |      |        |      |        |      |         |       |         |       |         |     | 180 MIN |  |
|------------------------|------|-----------------|------|------------------------------|------|--------|------|--------|------|---------|-------|---------|-------|---------|-----|---------|--|
|                        |      |                 |      | 5 MIN                        |      | 40 MIN |      | 75 MIN |      | 110 MIN |       | 145 MIN |       | 180 MIN |     |         |  |
| °C                     | sec  | °C              | sec  | °C                           | sec  | °C     | sec  | °C     | sec  | °C      | sec   | °C      | sec   | °C      | sec |         |  |
| 47                     | 15,5 | 60              | 15,5 | 60                           | 15,5 | 480    | 15,5 | 480    | 15,5 | 450     | 15,5  | 290     | 15,5  | 270     |     |         |  |
| 48                     | 15,6 | 60              | 16   | 30                           | 16   | 420    | 16   | 480    | 16   | 420     | 16    | 360     | 16    | 330     |     |         |  |
| 49                     | 16   | 0               | 15   | 30                           | 15   | 480    | 15   | 480    | 15   | 440     | 15    | 300     | 15    | 280     |     |         |  |
| 50                     | 16,5 | 30              | 16,5 | 60                           | 16,5 | 420    | 16,5 | 420    | 16   | 450     | ----- | -----   | ----- | -----   |     |         |  |
| 51                     | 16   | 50              | 16,5 | 100                          | 16   | 480    | 16   | 520    | 16   | 460     | 16    | 340     | 16    | 300     |     |         |  |
| 52                     | 16   | 0               | 16   | 0                            | 16   | 350    | 16   | 390    | 16   | 410     | 16    | 330     | 16    | 330     |     |         |  |
| 53                     | 16   | 30              | 16   | 30                           | 16   | 410    | 16   | 420    | 16   | 450     | 16    | 340     | 16    | 330     |     |         |  |
| 54                     | 16,5 | 20              | 16,5 | 30                           | 16,5 | 440    | 16,5 | 420    | 16,5 | 450     | 16,5  | 260     | 16,5  | 240     |     |         |  |
| 55                     | 15   | 30              | 15   | 30                           | 15   | 30     | 15   | 410    | 15   | 380     | 15    | 290     | 15    | 290     |     |         |  |
| 56                     | 16   | 60              | 16   | 30                           | 16   | 350    | 16   | 370    | 16   | 415     | 16    | 350     | 16    | 300     |     |         |  |
| 57                     | 15   | 30              | 15   | 20                           | 15   | 320    | 15   | 330    | 15   | 350     | 15    | 370     | 15    | 310     |     |         |  |
| 58                     | 16   | 50              | 16   | 70                           | 16   | 430    | 16   | 420    | 16   | 480     | 16    | 340     | 16    | 290     |     |         |  |
| 59                     | 15   | 50              | 15   | 30                           | 15   | 400    | 15   | 390    | 15   | 440     | 15    | 350     | 15    | 320     |     |         |  |
| 60                     | 16,5 | 20              | 16,5 | 50                           | 16,5 | 390    | 16,5 | 430    | 16,5 | 350     | 16,5  | 300     | 16,5  | 290     |     |         |  |
| 61                     | 16   | 40              | 16   | 40                           | 16   | 510    | 16   | 480    | 16   | 520     | 16    | 320     | 16    | 300     |     |         |  |
| 62                     | 16   | 80              | 16   | 60                           | 16   | 360    | 16   | 390    | 16   | 430     | 16    | 330     | 16    | 300     |     |         |  |
| 63                     | 15   | 10              | 15   | 10                           | 15   | 320    | 15   | 350    | 15   | 380     | 15    | 340     | 15    | 320     |     |         |  |
| 64                     | 15   | 30              | 15   | 30                           | 15   | 490    | 15   | 520    | 15   | 410     | 15    | 340     | 15    | 300     |     |         |  |
| $\bar{x}$              | 15,8 | 36,1            | 15,8 | 39,4                         | 15,7 | 393,3  | 15,7 | 427,7  | 15,7 | 426,9   | 15,7  | 326,4   | 15,7  | 300,0   |     |         |  |
| $\bar{6} \bar{x}$      | 0,1  | 5,2             | 0,1  | 5,1                          | 0,1  | 25,5   | 0,1  | 12,9   | 0,1  | 10,2    | 0,1   | 7,1     | 0,1   | 5,7     |     |         |  |

Tab. 7b      Einwirkungsdauer [sec] der Versuchsendtemperatur [°C] bis zum Eintritt des Strömungsstillstandes.

Tabellen 7a/b      Arterielles Strömungsverhalten bei mehrmaliger Kühlung nach Vorbehandlung mit Reserpin.

| Vers.-<br>tier   | vor<br>Reserp.<br>inj. | ZEITSPANNE NACH RESERPIN |        |        |         |         |         |
|------------------|------------------------|--------------------------|--------|--------|---------|---------|---------|
|                  |                        | 5 MIN                    | 40 MIN | 75 MIN | 110 MIN | 145 MIN | 180 MIN |
| 47               | 24                     | 25                       | 26     | 25     | 25      | 26      | 26      |
| 48               | 24                     | 25                       | 26     | 25     | 26      | 27      | 26      |
| 49               | 23                     | 25                       | 25     | 26     | 25      | 23      | 24      |
| 50               | 24                     | 26                       | 25     | 25     | 25      | --      | --      |
| 51               | 25                     | 25                       | 24     | 25     | 25      | 25      | 25      |
| 52               | 25                     | 24                       | 24     | 25     | 25      | 25      | 25      |
| 53               | 25                     | 25                       | 25     | 25     | 25      | 25      | 26      |
| 54               | 25                     | 22                       | 23     | 24     | 25      | 24      | 24      |
| 55               | 25                     | 26                       | 27     | 25     | 25      | 25      | 24      |
| 56               | 25                     | 26                       | 24     | 24     | 25      | --      | --      |
| 57               | 25                     | 25                       | 24     | 24     | 25      | 26      | 25      |
| 58               | 25                     | 25                       | 25     | 24     | 24      | 25      | 25      |
| 59               | 25                     | 25                       | 25     | 24     | 25      | 25      | 26      |
| 60               | 26                     | 25                       | 25     | 24     | 24      | 25      | 24      |
| 61               | 25                     | 25                       | 25     | 24     | 26      | 26      | 25      |
| 62               | 25                     | 25                       | 25     | 24     | 26      | 24      | 24      |
| 63               | 23                     | 24                       | 25     | 25     | 24      | 25      | 26      |
| 64               | 25                     | 24                       | 24     | 24     | 25      | 27      | 27      |
| $\bar{x}$        | 24,7                   | 24,8                     | 24,8   | 24,6   | 25,0    | 25,2    | 25,1    |
| $\sigma \bar{x}$ | 0,2                    | 0,3                      | 0,3    | 0,2    | 0,1     | 0,3     | 0,2     |

Tab. 8a Temperatur  $[^{\circ}\text{C}]$  des Organbades bei Wiederbeginn der Strömung.

| Vers.-<br>tier   | vor<br>Reserp.<br>in. | ZEITSPANNE NACH RESERPIN |        |        |         |         |         |
|------------------|-----------------------|--------------------------|--------|--------|---------|---------|---------|
|                  |                       | 5 MIN                    | 40 MIN | 75 MIN | 110 MIN | 145 MIN | 180 MIN |
| 47               | 30                    | 30                       | 32     | 32     | 31      | 33      | 33      |
| 48               | 31                    | 30                       | 32     | 30     | 30      | 32      | 30      |
| 49               | 28                    | 31                       | 30     | 31     | 30      | 29      | 30      |
| 50               | 30                    | 32                       | 31     | 30     | 30      | --      | --      |
| 51               | 31                    | 31                       | 29     | 29     | 30      | 31      | 29      |
| 52               | 32                    | 29                       | 28     | 31     | 32      | 30      | 32      |
| 53               | 32                    | 32                       | 28     | 34     | 33      | 35      | 34      |
| 54               | 30                    | 28                       | 33     | 29     | 29      | 28      | 28      |
| 55               | 32                    | 34                       | 25     | 33     | 32      | 34      | 34      |
| 56               | 30                    | 33                       | 29     | 31     | 32      | --      | --      |
| 57               | 32                    | 31                       | 31     | 30     | 31      | 31      | 31      |
| 58               | 31                    | 32                       | 32     | 30     | 29      | 30      | 30      |
| 59               | 32                    | 32                       | 32     | 29     | 31      | 30      | 32      |
| 60               | 34                    | 32                       | 31     | 30     | 30      | 31      | 31      |
| 61               | 31                    | 31                       | 32     | 28     | 33      | 32      | 30      |
| 62               | 30                    | 30                       | 31     | 29     | 32      | 33      | 31      |
| 63               | 28                    | 29                       | 31     | 30     | 29      | 30      | 29      |
| 64               | 31                    | 29                       | 30     | 29     | 31      | 30      | 34      |
| $\bar{x}$        | 30,8                  | 30,8                     | 30,9   | 30,2   | 30,8    | 31,2    | 31,1    |
| $\sigma \bar{x}$ | 0,3                   | 0,3                      | 0,4    | 0,4    | 0,3     | 0,5     | 0,5     |

Tab. 8b)

Temperatur  $[^{\circ}\text{C}]$  bei völliger Restitution

Tab. 8a/b)

Verhalten der arteriellen Strömung bei Wiedererwärmung  
nach Vorbehandlung mit Reserpin.

temperatur/Wirkungseintritt der Kühlung stark streuen und erheblich von denen der Gruppe B abweichen. Strömungsverlangsamung setzte bei einer durchschnittlichen Temperatur von  $17,2 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  ein; zum Stillstand kam es erst, wenn die Endtemperatur von  $15,7^{\circ}\text{C}$   $139 \pm 14,2$  Sekunden eingewirkt hatte. Bei Erwärmung erweiterten sich die Gefäße wieder und die Strömung restituierte sich bei  $30,9 \pm 0,16^{\circ}\text{C}$ ; dieses Verhalten entsprach qualitativ und quantitativ (Abb. 9) der Gruppe B.

#### Einfluß der Versuchsdauer (Tab. 7 und 8)

5 Minuten nach Reserpingabe ergaben sich bei lokaler Kälteeinwirkung keine Unterschiede zur Kontrollgruppe B.

40 bis 125 Minuten nach Reserpingabe traten Kontraktion, Verlangsamung und Stillstand verzögert und erst bei tieferen Temperaturen auf.

Nach 150 Minuten verkürzte sich die nötige Einwirkungsdauer wieder allmählich, ohne jedoch die Ausgangswerte zu erreichen.

Die Reaktion auf Erwärmung blieb während der ganzen Versuchsdauer konstant.

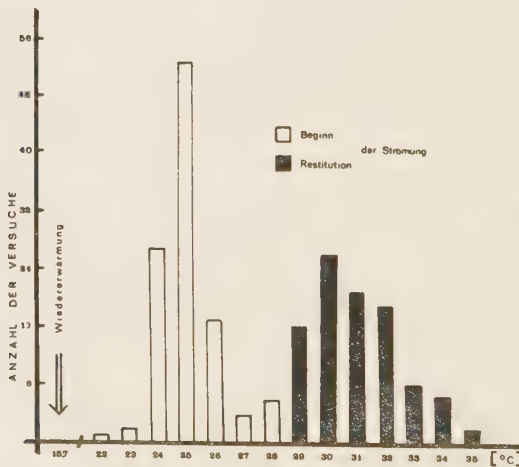


Abb. 9

Strömungsverhalten bei Wiedererwärmung.

## DISKUSSION

### ADRENERGE REAKTIONEN IM SPLANCHNICUSGEBIET

Die Tatsache, daß Adrenalin einen Einfluß auf den Kontraktionszustand der Gefäßwand hat, ist seit langer Zeit bekannt. DALE postulierte bereits 1906 einen "receptive mechanism" für Adrenalin an der glatten Muskelzelle (24). HOSKINS 1917 (48) und CLARK 1934 (20) fanden, daß Adrenalin sowohl vasokonstriktorisch als auch vasodilatatorisch wirken kann. Eine befriedigende Erklärung für dieses widersprüchliche Verhalten gab erst AHLQVIST 1948 mit seiner Rezeptortheorie (1), die inzwischen als Grundlage zum Verständnis der Katecholaminwirkung allgemein akzeptiert ist (37, 46, 71).

Danach finden sich in der Gefäßwand drei Typen von Rezeptoren:

- 1.)  $\alpha$ -Rezeptoren, die von adrenergen sympathischen Nervenfasern innerviert werden und eine Kontraktion des glatten Muskels bewirken, wenn sie durch Adrenalin oder Noradrenalin stimuliert werden,
- 2.)  $\beta$ -Rezeptoren, die nicht innerviert sind und auf Adrenalin mit einer Vasodilatation antworten, während sie auf Noradrenalin nicht ansprechen,
- 3.)  $\delta$ -Rezeptoren, die cholinerg innerviert sind und eine Vasodilatation bewirken.

Dabei verursachen kleine Adrenalingaben durch Stimulierung der  $\beta$ -Rezeptoren eine Vasodilatation, während bei höheren Dosen auch eine Bindung an die vasokonstriktorisch wirkenden  $\alpha$ -Rezeptoren erfolgt, die den dilatatorischen Effekt der  $\beta$ -Rezeptoren überdecken.

Bei unseren Untersuchungen wurde mit einer lokal applizierten Dosis von  $2 \mu$

Adrenalin gearbeitet. Hierbei kam es in allen Fällen zu einer Vasokonstriktion, die mehrere Minuten anhielt. Auffallend war dabei, daß alle zur Schwel-  
lenermittlung durchgeführten Vorversuche mit niedrigeren Dosen (Verdünnungsreihe bis 0,01 ) entweder eine Vasokonstriktion ergaben oder aber gar keine sichtbare Wirkung zeigten. Eine Vasodilatation trat in keinem der Fälle auf.

Unsere Befunde sind zunächst nicht mit der klassischen Rezeptortheorie in Einklang zu bringen, decken sich jedoch mit den Ergebnissen von CLARK (20) und CHAMBERS und ZWEIFACH (19), die ebenfalls im Mesenterialgebiet keine  $\beta$ -adrenerge Wirkung des Adrenalin feststellten. Eine Erklärung für dieses abweichende Verhalten findet sich in den Untersuchungen von GREEN and KEP-

CHAR (38) und GRAYSON und MENDEL (37), die nachweisen konnten, daß zwar alle Gefäße  $\alpha$ -Rezeptoren, nicht aber unbedingt  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Rezeptoren besitzen. Insbesondere im Darmbereich scheinen bei allen untersuchten Spezies die  $\alpha$ -Rezeptoren zu überwiegen, während  $\beta$ -Rezeptoren kaum oder gar nicht vorhanden sind.

### Unterschiedliches Verhalten im arteriellen und venösen System

Über die kontrahierende Wirkung mittlerer und hoher Adrenalin Dosen im arteriellen System liegen übereinstimmende Ergebnisse zahlreicher Autoren vor (3, 19, 20, 32, 78), die sich mit unseren Beobachtungen decken. Bei der angegebenen Versuchsanordnung konnte mit einer Adrenalin Dosis von  $2 \mu$  in jedem Fall ein partieller bis totaler Verschluß der Metarteriolen und Arteriolen erreicht werden. Die Blutströmung verlangsamte sich bereits erkennbar zu einem Zeitpunkt, zu dem eine Vasokonstriktion sichtbaren Ausmaßes noch nicht eingesetzt hatte, um bei einer Reduktion des arteriellen Lumens auf etwa  $1/3$  des Ausgangswertes völlig zu sistieren. Ein vollkommener Verschluß der Widerstandsgefäße durch Überwiegen der aktiven Wandspannung über den Innendruck - wie BURTON sie in seiner Arbeit über den "Kritischen Verschlußdruck" (17) postuliert - war keine unbedingte Voraussetzung für den Strömungsstillstand. Unsere Beobachtungen scheinen die Ergebnisse neuerer Arbeiten (5, 25) zu bestätigen, nach denen Störungen der Mikrozirkulation nach Katecholaminausschüttung nicht allein durch die bekannte Vasokonstriktion, sondern zusätzlich durch Viskositätssteigerung aufgrund von Erythrozytenaggregationen bedingt sind.

Eine Engerstellung der Venen und Venolen nach Adrenalin Gabe konnten wir in unseren Versuchen nicht beobachten. Die in den Venen auftretende Strömungsverlangsamung bis zum Stillstand war immer zeitlich abhängig von Kaliberschwankungen und entsprechenden Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit im arteriellen Schenkel. Venen, die im Applikationsfeld von Adrenalin verliefen, aber von einem entfernteren Kapillargebiet gespeist wurden, zeigten keine veränderte Strömung.

Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen einiger Autoren, die an Mesenterialvenen der Katze und des Meerschweinchens nach Adrenalin Gabe eine Verengung des Lumens um mindestens  $1/4$  feststellen konnten, und ihre Ergebnisse als Beweis für das Vorhandensein von  $\alpha$ -Rezeptoren in der Venenwand werten (32,

57, 61). Diese Aussage ist jedoch nicht allgemein gültig, da auch ILLIG (49) und ZWEIFACH (94) in ausgedehnten Versuchsreihen am Rattenmesenterium unter physiologischen Bedingungen keine aktiven Lumenänderungen der Venen und Venolen fanden.

Anders das Verhalten unter pathologischen Bedingungen: Hierbei kommt es zu einer Umkehr des "normalen Reaktivitätsgradienten", wobei die Arteriolen ihre Kontraktilität verlieren, während die Venolen und kleinen Venen in einen Dauerspasmus verfallen (93). Eine entsprechende Reaktion wird auch von MESSMER (68) für den Blutstau im intestinalen Kapillargebiet nach Katecholaminausschüttung im protrahierten Schock postuliert.

Inwieweit das  $\alpha$ -adrenerge Verhalten der Mesenterialvenen in den oben erwähnten Untersuchungen an der Katze und am Meerschweinchen nicht Ausdruck unphysiologischer Verhältnisse ist, kann hier nicht beantwortet werden; ein Ausbleiben der Venokonstriktion in unseren Versuchen am Rattenmesenterium spricht jedenfalls für das Vorliegen physiologischer Bedingungen.

#### Einfluß wiederholter Adrenalingaben

Auch bei mehrmaliger Adrenalingabe an demselben Tier war der Wirkungsgrad immer maximal: es erfolgte eine Kontraktion der Arteriole, die ausreichte, um den Blutfluß in die Kapillaren zu stoppen.

In den Tabellen 1 und 2 sind Eintritt und Dauer der Adrenalinwirkung in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, d.h. von der Anzahl der vorausgegangenen Adrenalingaben, zusammengestellt.

Hieraus geht hervor, daß der Wirkungseintritt keine Verzögerung erfährt. Auffallend ist jedoch eine deutliche Verkürzung der Wirkungsdauer, die erstmals bei der 5. Applikation (Versuchsdauer 100 Min.) auftritt und bis zur 8. Applikation immer ausgeprägter wird (Abb. 10).

Ähnliche Beobachtungen machte WIEDERHIELM (88), der bei lokalen Noradrenalingaben am Froschmesenterium nicht nur das Kaliber der Gefäßwand, sondern auch den transmuralen Druck registrierte. Der auf das Lumen einwirkende Gefäßwanddruck erreichte in seinen Untersuchungen bei der ersten Applikation den doppelten Wert des arteriellen Drucks und zeigte sich in einer Kontraktion des Gefäßes, die zum Sistieren des Blutstroms ausreichte. Während insgesamt fünfmaliger Noradrenalingabe wurde das erreichte Druckmaximum kontinuierlich kleiner. Es genügte zwar immer noch zur Unterbrechung der Strömung; da der

intramurale Druckabfall pro Zeiteinheit jedoch gleich blieb, kam es zu einer früheren Wiedereröffnung des Gefäßlumens.

Diese Druckmessung gibt lediglich Aufschluß über das formale Entstehen der verkürzten Wirkungsdauer. Die Ursache der von WIEDERHIELM als "Fatigue" bezeichneten Erscheinung läßt unter Berücksichtigung unserer eigenen Ergebnisse folgende Deutungen zu:

In erster Linie könnte man an eine "Ermüdungserscheinung" auf Muskelzellebene denken. Dabei würden mehrmalige Stimulation und Kontraktion der Muskelzelle zu einer immer geringeren Antwort auf denselben Reiz führen. Gegen diese Auslegung spricht jedoch die Tatsache, daß wir nach mehrmaliger lokaler Kälteeinwirkung eine solche Gewöhnung nicht beobachteten. Bei Kältevasokonstriktion spielt, wie später noch zu besprechen sein wird, der direkte Einfluß auf die glatte Muskelzelle offenbar eine größere Rolle als die kältebedingte Katecholaminausschüttung. Die "Gewöhnung" dürfte deshalb eine spezifische Folge des Wirkungsmechanismus von Adrenalin sein.

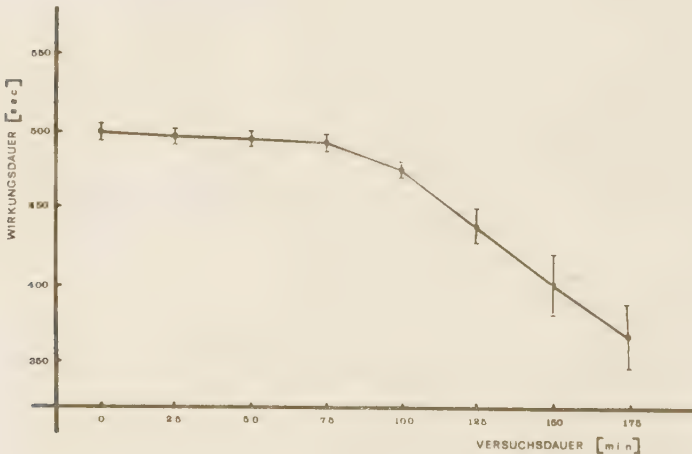


Abb. 10 Wirkungsdauer des Adrenalin in Abhängigkeit von der Versuchsdauer, d.h. von der Anzahl der vorausgegangenen Adrenalingaben. Adrenalingaben bei 0, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 Min. Angegeben sind die Mittelwerte und die mittl. Fehler des Mittelwertes ( $n = 78$ ).

Ein weiterer Deutungsversuch basiert auf den Untersuchungen von BROWN (16), der entsprechende Beobachtungen nach wiederholter Nervenstimulation damit erklärte, daß nach mehrmaliger Katecholaminausschüttung bzw. -gabe die Aufnahmekapazität der Rezeptoren für Katecholamine überfordert wird. Auf unsere Untersuchungen bezogen, müßte man annehmen, daß mit jeder Adrenalingabe auch nach Restitution der Strömung ein größerer Anteil der Rezeptoren von Adrenalin besetzt bleibt, als dies im unbeeinflussten Zustand der Fall ist. Bei einer weiteren Adrenalingabe reagiert nur ein Teil der angebotenen Dosis mit dem Rezeptor und führt zu einer Depolarisation, während das ungebundene Adrenalin abgebaut bzw. venös abtransportiert wird, bevor es zur Wirkung kommt. Auch in diesem Fall sind alle Rezeptoren besetzt. So lassen sich die niedrigeren Druckmaxima, die WIEDERHIELM registrierte, nur dadurch erklären, daß ein Teil des schon an die Rezeptoren gebundenen Adrenalins diese zwar blockiert, aber keine "intrinsic activity" besitzt. Möglicherweise ist es inzwischen zu einer inaktiven Form abgebaut.

Ein zusätzlicher Effekt könnte aus der Stoffwechselwirkung des nicht an den Rezeptor gebundenen Adrenalins resultieren. Adrenalin fördert über Aktivierung der Phosphorylase den Glykogenabbau im Muskel, und führt über ein erhöhtes Glucoseangebot zu erhöhtem  $O_2$ -Verbrauch und zur Anhäufung von Milchsäure (26, 64). So ließe sich eine weitere Abschwächung der Kontraktionskraft durch eine Reduktion des Glykogengehalts der Muskelzelle erklären, wobei zusätzlich die lokale Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte eine Dilatation auslöst, die der adrenalinbedingten Kontraktion entgegenwirkt.

## STRÖMUNGSVERHALTEN IN HYPOTHERMIE

### Vasokonstriktion bei lokaler Kälteeinwirkung

Messungen der Durchflußrate und des Strömungswiderstandes bei isolierter Kühlung einzelner Organe oder Gefäßbezirke ergaben eine Verringerung der Durchblutung bei erhöhtem Strömungswiderstand (38, 42, 69, 75). Der zugrundeliegende Mechanismus soll nun an Hand der eigenen vitalmikroskopischen Untersuchungen analysiert und diskutiert werden.

Bei hypothermieinduzierter Strömungsverlangsamung beobachteten wir im Bereich der Endstrombahn eine deutliche Kontraktion der Arteriolen. Mit diesem Ergebnis konnte die Hypothese anderer Autoren (38, 42, 69, 75, 77) bestätigt werden, die ohne direkte Beobachtungen einen solchen Mechanismus postulierten. Das Verhalten entspricht der Reaktion glatter Muskeln anderer Organe auf lokale Kühlung (23, 55, 76, 81). Maximale Kontraktion der Gefäße wird bei schneller Kühlung und im Temperaturbereich um  $15^{\circ}\text{C}$  erreicht (38, 76, 77, 81). In der vorliegende Arbeit (Kühlgeschwindigkeit mindestens  $3,8^{\circ}\text{C} / \text{min}$ ) setzte eine sichtbare Vasokonstriktion mit Strömungsverlangsamung bei einer Badtemperatur von  $20^{\circ}\text{C}$  ein; zum Stillstand kam die Strömung erst, wenn die Endtemperatur von  $15 - 16,5^{\circ}\text{C}$  31,4 Sekunden eingewirkt hatte. Wenn diese Verzögerung der Zeitspanne entspricht, die benötigt wird, bis das Gefäß selbst die entsprechende Temperatur erreicht hat, läßt sich daraus schließen, daß die Strömungsverlangsamung bei einer Gefäßtemperatur beginnt, die über der in der Badflüssigkeit gemessenen Temperatur von  $20^{\circ}\text{C}$  liegt.

Die Ursache der Kältevasokonstriktion ist bis heute nicht in allen Punkten geklärt.

Eine direkte Wirkung der Kälte auf die glatte Muskulatur darf als gesichert gelten (35, 42, 76, 77). Für diesen Mechanismus der myogenen Kältewirkung nimmt DANIEL (23) nach Untersuchungen an Streifenpräparaten eine Blockierung des Natriumausstroms an, woraus möglicherweise durch Konkurrenz zwischen Natrium und Kalzium an intrazellulären Bindungsstellen eine verlängerte Kalziumwirkung resultiert.

Umstritten ist dagegen die Rolle der Katecholamine (KA) bei der Kältevasokonstriktion. Die völlige Übereinstimmung des vitalmikroskopischen Bildes bei Kühlung und bei Adrenalinapplikation läßt es möglich erscheinen, daß den Katecholaminen als "Überträgersubstanz" bei Kälteeinwirkung eine entscheidende Bedeutung zukommt. Daß die Reaktion der Gefäße nicht allein durch Vermittlung

von KA erfolgt (76), geht auch aus eigenen Beobachtungen hervor: Die im Verlauf von drei Stunden festzustellende "Gewöhnung" an wiederholte Adrenalingaben tritt bei mehrmaliger Kühlung über den gleichen Zeitraum nicht auf.

Eine zusätzliche Wirkung durch erhöhte KA-Konzentrationen im Blut -- entweder durch kältebedingte Freisetzung von KA oder durch verminderten Abbau physiologisch ausgeschütteter Katecholamine -- wird noch diskutiert (42, 69).

### Einfluß der Viskosität

Für die Regulation des peripheren Kreislaufes spielt die Viskosität unter physiologischen Bedingungen kaum eine Rolle (7, 14). Der Grund hierfür liegt im Auftreten eines auch vitalmikroskopisch sichtbaren Plasmarandsaumes in den kleinen Gefäßen (85). Je größer die Strömungsgeschwindigkeit ist, umso breiter wird die der Gefäßwand anliegende zellfreie Plasmazone, während die roten Zellen axial kumulieren (47). Der Strömungswiderstand wird dadurch geringer, als er bei gleichmäßiger Zusammensetzung des Blutes im Gefäßrohr wäre (85). Kommt es aber zu einer Strömungsverlangsamung, so verschmälert sich dieser Plasmarandsaum und die Viskosität und damit der Strömungswiderstand nehmen zu. Neben einer durch die Kälte an sich bedingten Viskositätszunahme kommt es somit durch die Strömungsverlangsamung zu einer zusätzlichen Steigerung des Strömungswiderstandes. Daß diese Widerstandserhöhung nicht allein durch die Viskositätszunahme bedingt ist, konnten HARVEY (40) und LEVY (62) in in-vitro-Versuchen nachweisen.

### Vorübergehende Vasodilatation unter Kälteeinwirkung

Bei der unter anhaltender Kühlung zu beobachtenden abwechselnden Gefäßkontraktion mit Strömungsstillstand und Gefäßerweiterung mit Strömungsbeschleunigung handelt es sich um die "Hunterreaktion", auf die erstmals LEWIS (63) hinwies. Ischämiebedingt kommt es zur Freisetzung vasodilatorischer Substanzen (42, 77), die -- wahrscheinlich durch einen Axonreflex über Fasern in der Media -- auf den glatten Muskel der Arteriole einwirken (46). Durch die daraus resultierende erhöhte Durchblutung erhalten die Gefäße ihre Reaktionsbereitschaft zurück und reagieren auf erniedrigte Temperaturen erneut mit Vasokonstriktion (77).

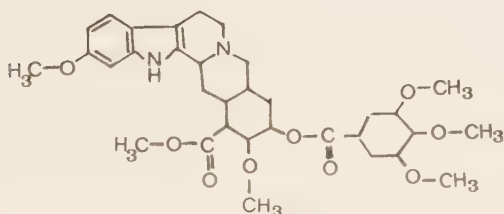
Welche Substanzen für die Gefäßerweiterung verantwortlich sind, blieb bisher ungeklärt. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß saure Stoffwechsel-

produkte wie  $\text{CO}_2$  und Milchsäure nur insofern eine entscheidende Rolle spielen, als durch ihre Anhäufung und einem damit verbundenen Absinken des pH vasoaktive Polypeptide aktiviert werden (58, 89).

# BEEINFLUSSBARKEIT ADRENALIN- UND HYPOTHERMIEBEDINGTER STRÖMUNGSÄNDERUNGEN DURCH RESERPIN

Reserpin ist das Hauptalkaloid aus Wurzeln der in tropischen Ländern vorkommenden Rauwolfiaarten.

Chemische Konstitution:



Aufgrund seiner blutdrucksenkenden und sedativen Wirkung findet es seit zwei Jahrzehnten klinische Anwendung in der Hochdruckbehandlung und als Neuroleptikum.

Erste tierexperimentelle und klinische Untersuchungen (8, 60) ließen vermuten, daß Reserpin nicht per se wirkt, sondern an den Katecholaminspeichern im Gehirn, im Nebennierenmark und in den peripheren sympathischen Nerven ansetzt. Diese Erkenntnis gab zugleich einen neuen Anstoß zur Erforschung der Natur dieser Speicher. Die Ergebnisse sollen hier als Grundlage zum Verständnis der Reserpinwirkung kurz angeführt werden. Da Reserpin - im Gegensatz zur vorwiegend zentralen Wirkung beim Menschen - bei der Ratte hauptsächlich peripher angreift (59), beschränken wir uns auf die Besprechung des Nebennierenmarks und der peripheren Nervenendigungen.

### Periphere Katecholaminspeicher

Ein Teil der Katecholamine im Nebennierenmark und in den noradrenergen Nervenfasern ist in intrazellulären Partikeln enthalten, die erstmals durch HILLARP 1953 (45) aus dem Nebennierenmark, durch EULER 1956 (28) aus dem peripheren Nerven mittels Differentialzentrifugation isoliert werden konnten. Bereits im Jahr 1948 hatte JABONERO (52) durch Versilberung Nervenfaserverbreiterungen in den praeterterminalen Faserstrecken dargestellt. Die Identität dieser später auch mit anderen Methoden sichtbar gemachten "Varikositäten" (44, 53) mit den durch Zentrifugation gewonnenen Granula wurde erst 1964 durch MALMFORS (65) und NORBERG (74) erkannt.

Detaillierte Kenntnisse erhielt man durch histochemische (39) und elektronenmikroskopische (90) Untersuchungen sowie durch die Prüfung des Effektes von Nervenstimulation (30, 79), chronischer Denervierung (41, 60) und verschiedener Pharmaka (9, 22, 39, 43, 83) auf die Katecholaminaufnahme, -speicherung und -abgabe in vivo (39, 79, 83, 86) und in vitro (9, 22, 82).

Übereinstimmend zeigte sich, daß Katecholamine im Nebennierenmark und im peripheren Nerven in mindestens zwei verschiedenen Pools vorliegen: (Abb. 11)

- 1) In den Granula
- 2) im Zytoplasma

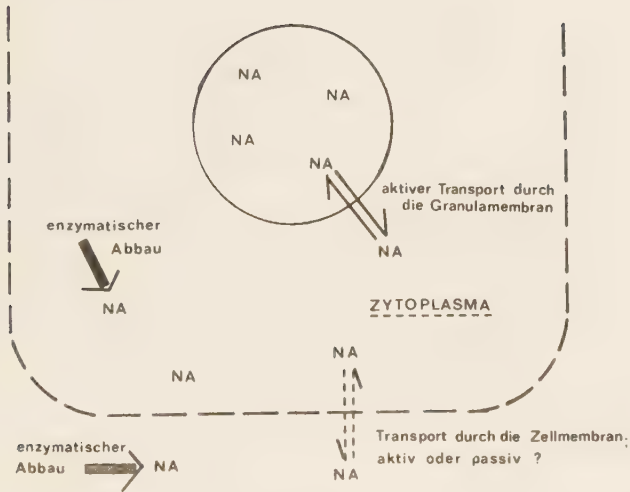


Abb. 11

Schematische Darstellung des Aufbaus und Funktionsprinzips peripherer Noradrenalin (NA) - Speicher.

(modifiziert nach (82) )

Die Granulamembran ist zur selektiven Aufnahme von Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin befähigt (31, 39, 90). Noradrenalin und Adrenalin werden in den Granula größtenteils an ATP und Protein gebunden gespeichert (56, 82); Dopamin wird zu Noradrenalin hydroxyliert (10, 82).

Im Zytosol liegen die Katecholamine in frei diffusibler Form vor. Sie können hier durch Monoaminoxidase abgebaut werden (39, 82). Nervenstimulation bewirkt Freisetzung von Noradrenalin bzw. Adrenalin aus diesem Pool (22, 30, 79), der nach Absinken der zytoplasmatischen Konzentration sofort wieder aus den Granula aufgefüllt wird (21, 30, 79).

Das ausgeschüttete Adrenalin bzw. Noradrenalin wird hauptsächlich auf folgendem Weg entfernt (4, 73):

- 1) Enzymatischer Abbau durch o-Methylierung
- 2) Rücktransport in die Zelle

- a) dort im Zytoplasma Abbau durch Monoaminoxidase
- b) Transport in die Granula, wo es vor dem enzymatischen Abbau geschützt ist.

Denselben Weg gehen exogene Katecholamine.

Umstritten ist die Art des Transportes durch die Zell- und durch die Granulamembran. Für den Weg durch die Granulamembran nehmen die meisten Autoren einen aktiven Transport an (18, 31, 80). Neuere Befunde sprechen auch für einen aktiven Transport an der Zellmembran (73, 87).

STJÄRNE (82) postuliert aufgrund seiner Untersuchungsergebnisse an isolierten Granula einen dritten Katecholaminspeicher, die "Substrukturen" in den Granula, in denen erst eine Bindung der Katecholamine erfolgt. Der aktive Transport bestünde hier zwischen Granulawasser und Substrukturen; das Funktionsprinzip ändert sich dadurch nicht, wenn man, wie STJÄRNE, zwischen Granulawasser und Zytoplasma eine passive Diffusion entsprechend dem Konzentrationsgefälle annimmt.

#### Dosisabhängige Wirkungsmechanismen des Reserpin

Der antisymphathikotone Effekt des Reserpin wurde anfangs durch eine Schädigung der Granula erklärt, die zum Austritt von Adrenalin bzw. Noradrenalin und damit schließlich zu einer Verarmung des Nebennierenmarks und der sympathisch innervierten Granula an Katecholaminen führt (8, 11, 59). Tatsächlich konnten einige Autoren nachweisen, daß nach Reserpininjektion der Adrenalinhalt des Plasmas zunächst erhöht war (59, 70), während der gewünschte therapeutische Effekt erst nach mehrstündiger Latenz eintrat (8, 60, 70), wenn ein beträchtlicher Schwund des Katecholamingehaltes der Organe eingetreten war (70).

Untersuchungen bei unterschiedlicher Reserpindosierung zeigten jedoch, daß nur eine Dosis, die in vivo als übermäßig hoch angesehen werden muß, durch Alteration der Granula eine Freisetzung von Aminen hervorruft (29).

Anders wirkt Reserpin in mäßiger Dosierung: Hier verhindert es die Wiederaufnahme der durch Nervenimpulse freigesetzten Katecholamine (2, 12, 50) ebenso wie die Aufnahme des zur Noradrenalinsynthese benötigten Dopamin (10, 82). Aus dem Verlust der auf physiologischem Weg ausgeschütteten Katecholamine sowie durch verminderte Neusynthese aus Dopamin resultiert ebenfalls eine Verarmung der Granula an Katecholaminen.

Unterschiedliche Auffassungen liegen darüber vor, ob die reserpininduzierte

Hemmung auf der Ebene der Zellmembran (12, 50), der Granulamembran (18, 31, 51, 95) oder der Substrukturen (82) lokalisiert ist. Fest steht, daß Reserpin an einer dieser Membranen in den Katecholamintransport eingreift, indem es die Bindung von Katecholaminen an einen Carrier verhindert; es handelt sich um eine kompetitive Hemmung (18, 82).

Die Frage, ob die Kältewirkung auf einer Katecholaminausschüttung aus den Granula beruht, ließe sich durch die Gabe einer Substanz abklären, die zu einer Verarmung der KA-Speicher führt.

Nach medikamentöser Entleerung der Speicher dürfte Kälteapplikation keine Vasokonstriktion hervorrufen. Dieser Effekt wäre durch eine Langzeittherapie mit Reserpin zu erreichen. Eine solche Applikationsform hätte jedoch den Nachteil, daß der optimale Zeitpunkt zur Untersuchung in vivo nicht genau bestimmt werden kann, und wegen des verzögerten Wirkungseintrittes die vergleichende vitalmikroskopische Untersuchung einer veränderten Reaktivität der Endstrombahn vor und nach Reserpingabe nicht möglich ist. Benützt man jedoch einen weiteren Effekt des Reserpin, der nur bei sehr geringen Dosen auftritt und dessen Wirkungsmechanismus dem bisher besprochenen entgegengesetzt ist, so lassen sich diese Schwierigkeiten umgehen:

In kleinen Dosen verhindert Reserpin die spontane Freisetzung von Katecholaminen aus den Granula, es kann ihm also eine gewisse "Schutzwirkung" zugesprochen werden (29, 30, 31, 79). Man spricht in diesem Zusammenhang von der bretylium-like-action des Reserpin (91), da Bretylium dosisunabhängig ausschließlich auf diese Art wirkt (27). Die Art des Wirkungsmechanismus bedingt es, daß ein antisymphathikotoner Effekt in vivo schon kurze Zeit nach der Applikation einsetzt, sobald nämlich die Granulamembran durch Reserpin besetzt ist. Zu einer Verarmung an KA kommt es dabei nicht, dennoch sind die vorhandenen KA-Vorräte für die Dauer der Reserpinwirkung nicht verfügbar.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb die akute Wirkung einer für die Ratte geringen (54, 72) Dosis von 0,1 mg/kgKG Reserpin geprüft. Neben der kurzen Latenz zwischen Applikation und Wirkungseintritt liegt ein weiterer Vorteil dieser Dosis darin, daß der erst bei hohen Dosen auftretende direkte Einfluß von Reserpin auf die glatte Muskulatur (34) unberücksichtigt bleiben kann.

Eine reserpinbedingte Ausschüttung von KA aus den Speichern ist bei unserer Dosierung nicht zu erwarten (29, 54, 67). Tatsächlich trat innerhalb von drei Stunden nach Reserpingabe keine sichtbare Arteriolenkonstriktion auf.

### "Supersensitivity" für exogenes Adrenalin nach Reserpingabe

Wenn die physiologische Freisetzung von NA aus den Granula verhindert wird, so ist zu erwarten, daß sich -- analog den Beobachtungen nach Bretyliumbehandlung (27) -- im akuten Experiment eine Überempfindlichkeit auf exogene Katecholamine einstellt, wie sie nach chronischer Denervierung (6, 41) und Langzeittherapie mit hohen Reserpindosen (27, 51, 95) bekannt ist. Um zu erfahren, ob Reserpin in der hier angewandten Dosierung tatsächlich die erwartete Wirkung ausübt, applizierten wir bei akut mit Reserpin vorbehandelten Tieren lokal Adrenalin und verglichen die Wirkung mit der aus Gruppe A (Adrenalin ohne Reserpin) bekannten Reaktion.

Abb. 12 zeigt, daß die Wirkungsdauer des exogen zugeführten Adrenalin 100 Minuten nach Reserpingabe kontinuierlich ansteigt. Die bei unbehandelten Tieren auftretende Gewöhnung bleibt aus, und die Wirkungsdauer steigt darüber hinaus signifikant über den Initialwert an.

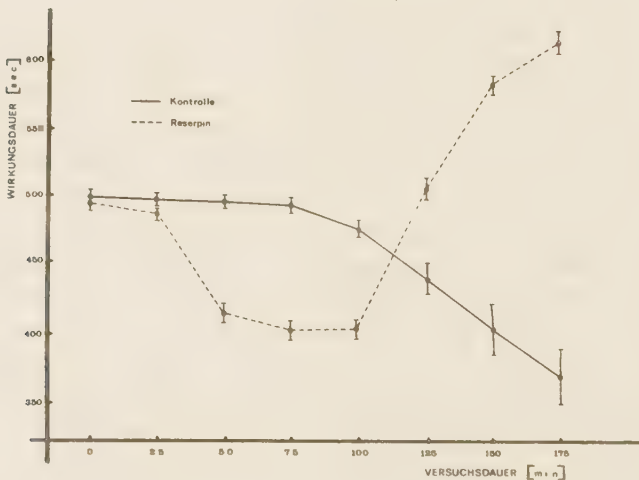


Abb. 12

Wirkungsdauer des Adrenalin in Abhängigkeit von der Versuchsdauer bei unbehandelten und bei reserpinbehandelten Tieren.

Eine zusätzliche Ausschüttung von NA scheidet bei unserer Reserpindosis als Erklärung für die verlängerte Adrenalinwirkung aus. Vielmehr ist eine Überempfindlichkeit auf Adrenalin eingetreten. Diese Erscheinung wird in der Literatur als Supersensitivity oder Supersensibility bezeichnet und ist folgendermaßen zu erklären (27, 51, 95):

Unter physiologischen Bedingungen findet eine kontinuierliche Freisetzung von Noradrenalin aus dem Zytoplasma statt, das einen Teil der Rezeptoren des Effektors besetzt und den Grundtonus des Muskels erhält. Kann nun der Zytoplasmapool nicht mehr nachgefüllt werden -- weil die Granula entleert sind oder weil die Ausschüttung von KA aus den Granula blockiert ist -- so bleiben die Rezeptoren zur Bindung des exogenen Adrenalin frei: Die Empfindlichkeit des Effektors erhöht sich. Das frühe Auftreten der Überempfindlichkeit im vorliegenden Fall weist darauf hin, daß der Nachschub von Noradrenalin aus den Granula schon kurze Zeit nach der Reserpinapplikation ausgeblieben sein muß.

Reserpin verhindert also in dieser Dosierung wie Bretylium die Ausschüttung von Noradrenalin aus den Granula.

Unklar bleibt die verkürzte Adrenalinwirkung, die 25 - 100 Min. nach Reserpingabe zu beobachten ist. Es bieten sich folgende Erklärungen an:

1) Durch die fehlende Noradrenalinfreisetzung sinkt die Substratkonzentration. Bei gleichbleibender Enzymmenge steht ein Enzymüberschuß für den Abbau des Adrenalin zur Verfügung. Diese Erklärung befriedigt jedoch deshalb nicht, weil zum selben Zeitpunkt bereits ein Teil der Rezeptoren unbesetzt, die Empfindlichkeit des Effektors also erhöht sein muß.

2) Wie in vitro festgestellt wurde, kann es unter einer niedrigen Reserpindosis zur gleichzeitigen Blockierung des Ein- und Ausstroms an der Granulamembran kommen (21, 82). So wäre eine Verkürzung der Wirkungsdauer damit zu erklären, daß ein Teil des angebotenen Adrenalin bei gestörter Aufnahme in die Granula ungenutzt im venösen Blut abtransportiert wird. Dies dauert so lang, bis genügend Rezeptoren zur Aufnahme des gesamten exogenen Adrenalin frei sind.

### Beeinflussung der Kältevasokonstriktion durch Reserpin

Wie gezeigt werden konnte, verhindert Reserpin in der angewandten Dosierung die Ausschüttung von KA aus ihren Speichern. Wenn die beobachtete Kältewirkung auf einer Freisetzung von Adrenalin oder Noradrenalin beruht, so müßte sich die Kältevasokonstriktion durch Praemedikation von Reserpin aufheben lassen.

Dies konnte in unseren Versuchen nicht bestätigt werden, jedoch zeigte sich nach Reserpinbehandlung eine Herabsetzung der Empfindlichkeit für Kälte.

Bei reserpinbehandelten Tieren setzt eine Vasokonstriktion mit Strömungsverlangsamung erst bei  $17,2^{\circ}\text{C}$  -- Kontrollgruppe bei  $19,9^{\circ}\text{C}$  -- ein (Abb. 13). Zum Stillstand kommt es in der Kontrollgruppe bereits nach 31 Sekunden Einwirkungsdauer der Endtemperatur von  $15,7^{\circ}\text{C}$ , während bei den reserpinbehandelten Tieren eine Einwirkungsdauer von 319 Sekunden benötigt wird (Abb. 14).

Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß sich der Mechanismus der Kältevasokonstriktion aus wenigstens zwei Komponenten zusammensetzt.

- 1) Eine erste, schnelle Phase ist katecholaminbedingt und konnte in unseren Versuchen durch Reserpin aufgehoben werden.
- 2) Eine zweite, verzögert und bei niedrigeren Temperaturen einsetzende Phase war durch Reserpin nicht zu beeinflussen. Diese Komponente muß katecholaminunabhängig sein und beruht auf einem direkten Einfluß der Kälte auf die glatte Muskulatur (42, 77).

Die naheliegende Erklärung für das Auslösen der ersten Phase besteht in einer direkten Wirkung der Kälte auf die Katecholaminspeicher, wodurch es zu einer zusätzlichen Ausschüttung von Katecholaminen kommt. Als Ort der Wirkung kommen hier in erster Linie die schon besprochenen Granula in den peripheren sympathischen Nervenendigungen in Frage. Auch ein Einfluß der Kälte auf die Thrombozyten als KA-Speicher des Blutes ist nicht auszuschließen. In bisherigen Untersuchungen konnte zumindest ein der Granulamembran vergleichbares Verhalten der Thrombozytenmembran auf verschiedene Pharmaka beobachtet werden (80, 82).

Beachtung muß jedoch auch die Tatsache finden, daß beide Wege, auf denen physiologisch ausgeschüttete KA entfernt werden -- der enzymatische Abbau und der aktive Rücktransport durch die Granulamembran -- temperaturabhängige Vorgänge sind. Es wäre möglich, daß Kälte durch Behinderung dieser Vor-

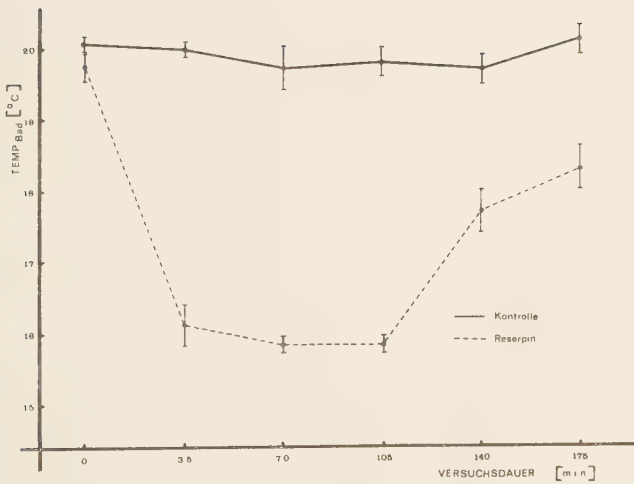


Abb. 13

Strömungsverlangsamung bei lokaler Kälteapplikation in Abhängigkeit von der Versuchsdauer.

Gegenüberstellung des unbehandelten und des reserpinbehandelten Kollektivs.

Angegeben sind die aktuellen Badtemperaturen.

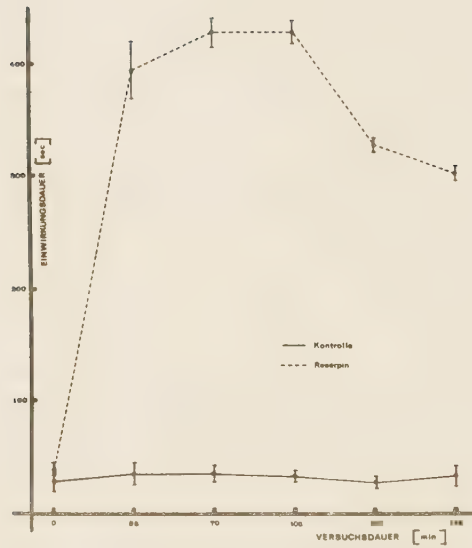


Abb. 14

Einwirkungsdauer der Endtemperatur ( $15,7^{\circ}\text{C}$ ), die zum völligen Sistieren der Strömung führt.

Vergleichende Darstellung der unbehandelten und der reserpinbehandelten Gruppe.

gänge zu einer erhöhten Konzentration der auf physiologischem Weg freigesetzten Katecholamine führt, da nach Angaben von THAUER u. BRENDEL (84) eine Temperatur von  $15^{\circ}\text{C}$  eine Einschränkung aktiver Vorgänge auf 15 - 20% bedingt.

Aus Abb. 13 und 14 geht hervor, daß gegen Versuchsende die Empfindlichkeit für Kälte wieder ansteigt, wenn auch Normalwerte nicht erreicht werden. Dies könnte auf die Entwicklung einer Überempfindlichkeit der glatten Muskulatur gegen den direkten Kälteeinfluß hindeuten, wie sie nach chronischer Denervierung beschrieben wurde (38, 76).

#### SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE KLINISCHE ANWENDUNG

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die durch eine erhöhte Katecholaminkonzentration bedingte Phase der Kältevasokonstriktion durch Reserpin gehemmt wird. Eine klinische Anwendung erscheint sinnvoll bei funktionellen Durchblutungsstörungen, bei denen schon auf gering erniedrigte Auswentemperaturen eine ausgeprägte Verringerung der Akrendurchblutung durch Vasokonstriktion erfolgt. Tatsächlich wird Reserpin seit Jahren zur Behandlung des M. Raynaud eingesetzt (33), dessen Pathogenese immer noch umstritten ist. Ein kausales Eingreifen in das Krankheitsgeschehen durch Reserpin ist nur zu erwarten, wenn der Raynaud-Erkrankung, wie verschiedene Autoren annehmen (66, 76), ein erhöhter Gefäßtonus zugrundeliegt, der durch vermehrte KA-Ausschüttung der vasokonstriktorischen Nervenfasern aufrecht erhalten wird. Ein symptomatischer Schutz vor der Kältewirkung durch Reserpin erscheint nach unseren Ergebnissen jedoch möglich bei allen Krankheitsbildern unterschiedlicher Genese, bei denen Anfälle von Akrozyanose durch zusätzliche Gefäßspasmen bei lokalen Kältereizen ausgelöst oder verschlimmert werden. Dies trifft nicht nur auf den eigentlichen Morbus Raynaud zu, sondern auch auf verschiedene organische Gefäßveränderungen, bei denen ein Raynaud-Phänomen auftritt. Da nach Reserpingabe die Empfindlichkeitsschwelle der Gefäßwand für Kälte heraufgesetzt wird, dürften sich auch hier Symptome erst bei tieferen Temperaturen einstellen als gewöhnlich. Den von uns aus versuchstechnischen Gründen gewählten niedrigen Reserpindosen wäre unseres Erachtens auch in der Praxis der Vorzug zu geben, da 1. ihr Effekt nur anhält, bis Reserpin abgebaut ist und damit besser steuerbar ist, und 2. die niedrigen Do-

sen auf das NNM nicht wirken (82), die unerwünschte Blutdrucksenkung also voraussichtlich nicht so ausgeprägt sein wird.

Mit einer zentralen Wirkung ist beim Menschen jedoch auch bei niedrigen Dosen zu rechnen. Es muß also in jedem Fall abgewägt werden, ob für eine nur symptomatische Behandlung des Raynaud-Syndroms die mit der Reserpingabe verbundene blutdrucksenkende und sedierende Wirkung in Kauf genommen werden kann. Weiterhin wäre durch eine längere Beobachtung von reserpinbehandelten Raynaud-Patienten zu klären, inwieweit die in unseren Versuchen nach einer Latenz auftretende Überempfindlichkeit der Gefäße für die myogene Kälte Wirkung den Erfolg einer Langzeittherapie mit Reserpin beeinträchtigt.

## ZUSAMMENFASSUNG

Am Modell des Rattenmesenteriums wurde die Reaktion der Endstrombahn auf lokale Applikation von Adrenalin und lokale Kälteeinwirkung vor und nach Reserpinbehandlung beobachtet. Das vitalmikroskopische Bild nach Adrenalingabe und in Hypothermie zeigt übereinstimmend eine Strömungsverlangsamung bis zum Stillstand bei gleichzeitiger Kontraktion der kleinen Arterien und Arteriolen. Nach parenteraler Vorbehandlung mit Reserpin in einer Dosierung, die die Ausschüttung von Katecholaminen aus ihren peripheren Speichern verhindert, trat eine Überempfindlichkeit der Gefäße auf exogenes Adrenalin ein. Die Kältevasokonstriktion wurde durch eine Reserpinbehandlung in derselben Dosierung nicht aufgehoben, jedoch wurde die Kälteempfindlichkeit herabgesetzt. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß sich der Mechanismus der Kältevasokonstriktion aus zwei Komponenten zusammensetzt: Einer schnell einsetzenden katecholaminabhängigen Phase, die durch Reserpin gehemmt werden kann, und einer zweiten Phase, die erst verzögert und bei tieferen Temperaturen zur Wirkung kommt und durch Reserpin nicht zu beeinflussen ist. Konsequenzen für die Therapie funktioneller hypothermiebedingter Durchblutungsstörungen werden diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AHLQUIST, P.R.: A study of adrenotropic receptors.  
Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)
2. ALTURA, B.M.: Role of glucocorticoids in local regulation of  
blood flow.  
Amer. J. Physiol. 211, 1393 (1966)
3. ALTURA, B.M. and B.W. ZWEIFACH: Influence of reserpine and  
guanethidine on vascular reactivity and anti-  
histamine constrictor action in the microcircu-  
lation.  
Angiology 17, 493 (1966)
4. AXELROD, J.: The fate of adrenaline and noradrenaline.  
In: Ciba foundation  
Adrenergic mechanisms, p. 28  
Churchill Ltd. London 1960
5. BAECKSTRÖM, P., B. FOLKOW, A.G.B. KOVACH, B. LÖFVING and  
B. ÖBERG: Evidence of plugging of the microcirculation  
following acute hemorrhage.  
In: Ditzel and Lewis,  
6<sup>th</sup> Europ. Conf. Microcirculation, Aalborg  
1970 p. 16  
Karger, Basel 1971
6. BAEZ, S., KOPMAN, A.F. and L.R. ORKIN: Microvascular hypersen-  
sitivity subsequent to chemical denervation.  
Circ. Res. 20, 328 (1967)
7. BAYLISS, L.E.: The flow of suspensions of red blood cells in  
capillary tubes: changes in the "cellfree" margi-  
nal sheath with changes in shearing stress.  
J. Physiol. 179, 1 (1965)
8. BEIN, H.J.: The pharmacology of Rauwolfia.  
Pharmacol. Rev. 8, 435 (1956)

9. BENMILOUD, M. and U.S. v. EULER:  
Effects of bretylium, reserpine, guanethidine and sympathetic denervation on the noradrenaline content of the submaxillary gland.  
*Acta physiol. Scand.* 59, 62 (1963)
10. BERTLER, A.:  
Effect of reserpine on the storage of catecholamines in brain and other tissues.  
*Acta physiol. Scand.* 51, 75 (1961)
11. BERTLER, A., CARLSSON A. and E. ROSENGREEN:  
Release by reserpine of catecholamines from rabbits hearts.  
*Naturwissenschaften* 22, 521 (1956)
12. BEYTH, J. and J. GUTMAN:  
Change of vasomotor response to catecholamines on repeated administration.  
*Brit. J. Pharmacol.* 24, 612 (1965)
13. BOHR, D.F., M.E. WOLF and P.A. RONDELL:  
Comparison of intravenous and topical effectiveness of various vasoconstrictors on the terminal vascular bed of the rat mesoappendix.  
*Amer. J. Physiol.* 183, 311 (1955)
14. BOLLINGER, A.:  
Periphere Zirkulation.  
In: W. Siegenthaler "Klinische Pathophysiologie"  
S. 563  
Thieme, Stuttgart 1970
15. BRAUN, P.  
Kälteschäden.  
In: *Klinische Chirurgie für die Praxis*  
Diebold, O., H. Junghans, L. Zukschwert,  
Thieme Stuttgart 1967
16. BROWN, G.L.:  
Release of sympathetic transmitter by nerve stimulation.  
In: *Adrenergic mechanism*, p. 116  
Churchill Ltd. London 1960

17. BURTON, A.C.: On the physical equilibrium of small blood vessels.  
Amer. J. Physiol. 164, 319 (1951)
18. CARLSSON, A.: Pharmacological depletion of catecholamine stores.  
Pharmacol. Rev. 18, 541 (1966)
19. CHAMBERS, R. and B.W. ZWEIFACH:  
Topography and function of the mesenteric capillary circulation.  
Amer. J. Anat. 75, 172 (1944)
20. CLARK, G.A.: The vasodilator action of adrenaline.  
J. Physiol. 80, 429 (1934)
21. COSTA, E. BOULLIN, D.J., HAMMER, W., VOGEL, W. and B.B. BRODIE:  
Interaction of drugs with adrenergic neurons.  
Pharmacol. Rev. 18, 577 (1966)
22. CROUT, J.R., MUSKUS, A.J. and U. TRENDELENBURG:  
Effect of tyramine on isolated guinea pig atria in relation to their noradrenaline stores.  
Brit. J. Pharmacol. 18, 600 (1962)
23. DANIEL, E.E., SEHDEV, H. and K. ROBINSON:  
Mechanisms for activation of smooth muscle.  
In: Eichna, L.W.,  
Symposium on vascular smooth muscle, p. 229  
Physiol. Rev. suppl. 5 (1962)
24. DALE, H.H.: On some physiological actions of ergot.  
J. Physiol. 34, 163 (1906)
25. DICKMAUS, H.A., GAETHGENS, P.A.L., EISOLT, J. and H. HIRSCH:  
The effect of dextran-induced changes in the flow properties of blood upon resistance to flow in the intestinal vascular bed.  
In: Ditzel and Lewis  
6<sup>th</sup> Europ. Conf. Microcirculation, Aalborg 1970  
p. 42  
Karger, Basel 1971

26. ELLIS, S.:                   The metabolic effects of epinephrine and related amines.  
Pharmacol. Rev. 8, 486 (1956)
27. EMMELIN, N.:               Supersensitivity following "pharmacological denervation".  
Pharmacol. Rev. 13, 17 (1961)
28. EULER, U.S.v. and N.A. HILLARP:               Evidence for the presence of noradrenaline in submicroscopic structures of adrenergic axones.  
Nature 177, 44 (1956)
29. EULER U.S.v. and F. LISHAJKO:               Effect of reserpine on the release of catecholamines from isolated nerve and chromaffine cell granules.  
Acta physiol. Scand. 52, 137 (1961)
30. EULER, U.S.v. and F. LISHAJKO:               Release and uptake of catecholamines in nerve storage granules in relation to adrenergic neurotransmission.  
Arch.Int.Pharmacodyn. 139, 276 (1962)
31. EULER, U.S.v. and F. LISHAJKO:               Effect of reserpine on the uptake of catecholamines in isolated nerve storage granules.  
Int.J.Neuropharmacol. 2, 127 (1963)
32. FOLKOW, B.:               Effects of catecholamines on consecutive vascular sections.  
In: Adrenergic mechanisms, p. 190  
Churchill Ltd. London 1960
33. FROST, H.                   Das Raynaud-Syndrom.  
In: Aktuelle therapeutische und diagnostische Probleme bei internen Erkrankungen; S. 94  
Bayer. Landesärztekammer, München 1968

34. GILLIS, C.N. and J.J. LEWIS:  
Metabolic and other effects of reserpine upon  
smooth and skeletal muscle.  
Brit. J. Pharmacol. 12, 517 (1957)
35. GOETZ, R.H., ROHMAN, M., GOLTZ, V.M. and D. STATE:  
Hemodynamic effects of selective pulmonary  
hypothermia.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 45, 574 (1963)
36. GRAYSON, J. and D. MENDEL:  
The distribution and regulation of temperature in  
the rat.  
J. Physiol. 133, 334 (1956)
37. GRAYSON, J. and D. MENDEL:  
Physiology of the splanchnic circulation.  
Ed. Arnold Ltd., London 1965
38. GREEN, H.D. and J.H. KEPCHAR:  
Control of peripheral resistance in major  
systemic vascular beds.  
Physiol. Rev. 39, 617 (1959)
39. HAMBERGER, B., MALMFORS, T., NORBERG, K.A. and C. SACHS:  
Uptake and accumulation of catecholamines in  
peripheral adrenergic neuroses of reserpinized  
animals, studied with a histochemical method.  
Biochem. Pharmacol. 13, 841 (1964)
40. HARVEY, R.B.:  
Effect of temperature on function of isolated dog  
kidney.  
Amer. J. Physiol. 197, 181 (1959)
41. HERTTING, G., AXELROD, J., KOPIN I.J. and L.G. WHITBY:  
Lack of uptake of catecholamines after chronic  
denervation of sympathetic nerves.  
Nature 189, 66 (1961)
42. HERTZMAN, A.B. and L.W. ROTH:  
The vasomotor components in the vascular reac-  
tions in the finger to cold.  
Amer. J. Physiol. 136, 669 (1942)

43. HILLARP, N.A.: Effect of reserpine on the nucleotide and catechol-  
amine content of the denervated adrenal medulla  
of the rat-.  
Nature 187, 1032 (1960)
44. HILLARP, N.A.: Structure of the synapse and the peripheral inner-  
vation apparatus of the autonomic nervous system.  
Acta anat. (Basel) 2, suppl. 4 (1964)
45. HILLARP, N.A., LAGERSTEDT, S. and B. NILSSON:  
The isolation of a granular fraction from supra-  
renal medulla, containing the sympathomimetic  
catecholamines.  
Acta Physiol.Scand. 29, 251 (1953)
46. HILTON, S.M.: Local mechanisms regulating peripheral blood  
flow.  
In: Eichna L.W.  
Symposium on vascular smooth muscle, p. 265  
Pharmacol. Rev., suppl. 5 (1962)
47. HOCHMUTH R.M., MARPLE R.N. and SUTERA S.P.:  
Capillary blood flow. Erythrocyte deformation  
in glass capillaries.  
Microvasc. Res. 2, 409 (1970)
48. HOSKINS, R.G. and R.E.L. GUNNING:  
Effects of adrenaline on the distribution of the  
blood. V. Volume changes and venous discharge  
in the intestine.  
Amer.J.Physiol. 43, 399 (1917)
49. ILLIG, L.: Die terminale Strombahn.  
Kapillarbett und Mikrozirkulation.  
Springer, Freiburg i.Br. 1961
50. INOUE, A. and I. TANAKA:  
Effect of tyramine, reserpine and cocaine on the  
noradrenalin release and uptake of the perfused  
rabbit kidney.  
Acta Physiol.Scand. 62, 359 (1964)

51. IVERSEN, L.L.: The inhibition of noradrenalin uptake by drugs.  
Advanc. Drug Res. 2, 1 (1965)
52. JABONERO, V.: Etudes sur le système neurovegetative périphérique. I. Structures des fibres nerveuses.  
Acta anat. (Basel) 6, 14 (1948)
53. JABONERO, V., MARTINEZ, R. MARINGIRON, F. and R.M. JABONERO:  
Studien über die Synapsen des peripheren vegetativen Nervensystems.  
Z. mikrosk.anat. Forsch. 73, 96 (1965)
54. JOHNSON, G.E.: The influence of reserpine on the intracellular distribution of noradrenaline in the rat heart.  
Acta physiol. Scand. 61, 238 (1964)
55. KEATINGE, W.R.: The effect of low temperatures on the responses of arteries to constrictor drugs.  
J. Physiol. 142, 395 (1958)
56. KIRSHNER, N., SCHANBERG, S.M. and R.M. FERRIS:  
Molecular aspects of the storage and uptake of catecholamines.  
Advanc. Drug Res. 6, 121 (1971)
57. KOBINGER, W.: Über die unterschiedliche Beeinflussung von Widerstands- und Kapazitätsgefäßen durch verschiedene Sympathicomimetica.  
Naunyn Schmiedeb. Arch.Exp.Path. 252, 103 (1965)
58. KONTOS, H.A., RICHARDSON, D.W. and J.L.PATTERSON, jr.:  
Vasodilator effect of hypercapnic acidosis on human forearm blood vessels.  
Amer. J. Physiol. 215, 1403 (1968)
59. KRONEBERG, G. und H.J. SCHUMANN:  
Adrenalinsekretion und Adrenalinverarmung der Kaninchennebennieren nach Reserpin.  
Naunyn Schmiedeb.Arch. 234, 133 (1958)
60. KUSCHKE, H.J. und J. FRANTZ:  
Über eine hyperglykämische Wirkung von Reserpin.  
Schmiedeb. Arch. 224, 269 (1955)

61. LEE, R.E. and N.Z. LEE:  
The peripheral vascular system and its reactions  
in scurvy: and experimental study.  
Amer.J.Physiol. 149, 465 (1947)
62. LEVY, M.N.:  
Oxygen consumption and blood flow in the hypo-  
thermic perfused kidney.  
Amer.J.Physiol. 197, 1111 (1959)
63. LEWIS, T.:  
Observations upon the reactions of the vessels  
of the human skin to cold.  
Heart 15, 177 (1930)
64. LUNDHOLM, L. and MOHME-LUNDHOLM:  
Contraction and glykogenolysis of smooth muscle.  
Acta physiol.Scand. 57, 125 (1963)
65. MALMFORS, T.:  
Release and uptake of the transmitter in adrener-  
gic terminals produced by nerve impulses after  
the inhibition of noradrenaline synthesis or reab-  
sorption.  
Life Sci. 3, 1397 (1964)
66. MARX, H., SCHOOP, W. und C. ZAPATA:  
Über das Verhalten der peripheren Strombahn  
beim M. Raynaud.  
Zschr. Kreislaufforschg. 45, 658 (1956)
67. MAXWELL, R.A., ROSS, S.D., PLUMMER, A.J. and E.B. SIGG:  
A peripheral action of reserpine.  
J. Pharmacol. exp. Ther. 119, 69 (1957)
68. MESSMER, K.:  
Intestinale Faktoren im Schock: Intestinaler  
Kreislauf.  
Langenb.Arch.Klin.Chir. 319, 890 (1967)
69. MESSMER, K. und M. SCHMIDT-MENDE:  
Kältevasokonstriktion der Nierengefäße.  
Z.ges.exp.Med. 139, 468 (1965)
70. MUSCHOLL, E.:  
Über den Wirkungsmechanismus von Reserpin.  
Klin. Wschr. 37, 217 (1959)

71. MUSCHOLL, E. und K.H. RAHN:  
Adrenerge  $\alpha$ -und  $\beta$ -Rezeptoren und ihre spezifische Hemmstoffe.  
Klin.Wschr. 46, 113 (1968)
72. NILSSON, O.:  
Rate of depletion of noradrenaline in some peripheral tissues induced by a reserpine injection.  
Experientia 20, 679 (1964)
73. NORBERG, K.A.:  
Transmitter histochemistry of the sympathetic adrenergic nervous system.  
Brain Res. 5, 125 (1967)
74. NORBERG, U.A. and B. HAMBERGER:  
The sympathetic adrenergic neuron. Some characteristics revealed by histochemical studies on the intraneuronal distribution of the transmitter.  
Acta physiol. Scand. 63, suppl. 238 (1964)
75. PERKINS, J.F. jr., LI, M.C., HOFFMAN, F. and E. HOFFMAN:  
Sudden vasoconstriction in denervated or sympathectomized paws exposed to cold.  
Amer.J.Physiol. 155, 165 (1948)
76. PERKINS, J.F.jr., LI, M.C., NICHOLAS, C.H., Lassen W.H. and P.E. GERTLER:  
Cooling as a stimulus to smooth muscles.  
Amer. J.Physiol. 163, 14 (1950)
77. RATSCHOW, M.:  
Angiologie.  
Thieme, Stuttgart 1959
78. SCHUMER, W. and DURRAM, K.M.:  
Study of effects of norepinephrine on microcirculation of the dog omentum in oligemic shock.  
Ann. Surg. 158, 982 (1963)
79. SEDVALL, G. and J. THORSON:  
Adrenergic transmission at vasoconstrictor nerve terminals partially depleted of noradrenaline.  
Acta Physiol. Scand. 64, 251 (1965)

80. SHORE, P.A.: The mechanism of norepinephrine depletion by reserpine, metaraminol and related agents.  
Pharmacol. Rev. 18, 561 (1966)
81. SMITH, J.D.: Constriction of isolated arteries and their vasa vasorum produced by low temperatures.  
Amer.J.Physiol. 171, 528 (1952)
82. STJÄRNE, L.: Studies of catecholamine uptake, storage and release mechanisms.  
Acta physiol.Scand. 62, suppl. 228 (1964)
83. STJÄRNE, L. and S. SCHAPIRO:  
Effects of reserpine on secretion from the adrenal medulla.  
Nature 182, 1450 (1958)
84. THAUER, R. und W. BRENDDEL:  
Hypothermie.  
Progr. Surg. 2, 73 (1963)  
Karger, Basel - New York
85. WAYLAND, H.: Rheology and microcirculation.  
Gastroenterology 52, 342 (1967)
86. WHITBY, L.G., AXELROD, J. and H. WEIL-MALHERBE:  
The fate of  $H^3$ -norepinephrine in animals.  
J. pharmacol. exp. Ther. 132, 193 (1961)
87. WHITE, T.D. and P. KEEN:  
The role of internal and external  $Na^+$  and  $K^+$  on the uptake of  $3H$  Noradrenaline by synaptosomes prepared from rat brain.  
Biochim.Biophys.Acta 196, 285 (1970)
88. WIEDERHIELM, C.A.: Physiologic characteristics of small vessels.  
In: Microcirculation, p. 75  
Springfield, Thomas 1969

89. WILKENS, H.J., STEGER, R. and N. BACK:  
     Blood pH and the microcirculation.  
     In: Ditzel and Lewis  
     6<sup>th</sup> Europ.Conf.Microcirculation, Aalborg 1970  
     Karger, Basel 1971
90. WOLFE, D.E., POTTER, L.T., RICHARDSON, K.C. and J. Axelrod:  
     Localizing tritiated norepinephrine in sympathetic axones by electron microscopy and autoradiography.  
     Science 138, 440 (1962)
91. ZIMMERMANN A.M. and C.S. HARRIS:  
     Microcirculation: effect of guanethidine and reserpine.  
     J. pharmacol.exp.Ther. 142, 76 (1963)
92. ZWEIFACH, B.W.: Direct observation of the mesenteric circulation in experimental animals.  
     X Anat.Rec. 120, 277 (1954)
93. ZWEIFACH, B.W.: General principles governing the behaviour of the microcirculation.  
     Amer.J.Med. 23, 684 (1957)
94. ZWEIFACH, B.W.: Functional behaviour of the microcirculation.  
     Springfield III, Thomas 1961
95. Van ZWIETEN, P.A., WILDHALM, S. and G. HERTTING:  
     Influence of cocaine and pretreatment with reserpine on the pressor effect and the tissue uptake of injected de-Catecholamines-2H3.  
     J.Pharmacol.exp.Ther. 149, 50 (1965)

Ich danke Herrn Prof. Dr. Seitz für die Möglichkeit, die Untersuchungen an seiner Klinik durchzuführen, und Herrn Priv. Doz. Dr. H. Frost für die Überlassung des Themas, die Einführung in experimentelle Arbeitsmethoden und für seine Anregungen und Hinweise im Verlauf der Arbeit.

## LEBENS LAUF

Geboren am 1.6.1945 in Garmisch-Partenkirchen als Tochter von Herrn Anton Weber und seiner Ehefrau Edeltraud Weber, geb. Hartberger.

1951 - 1955 Volksschule München-Sendling

1955 - 1958 Städt. Mädchenrealgymnasium München-Harlaching

1958 - 1964 Städt. Mädchenrealgymnasium München-Pasing

dort Abitur im Juli 1964

1964/65 2 Semester Studium an der Technischen Hochschule München

1965 - 1971 Studium der Humanmedizin an der Universität München

April 1968 ärztliche Vorprüfung

Famulaturen an der Medizinischen Poliklinik, der Kinderpoliklinik und der toxikologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar

Juni 1971 ärztliche Prüfung

Medizinalassistententätigkeit an den Städt. Krankenhäusern

München-Oberföhring, Chirurgische Abteilung

München-Harlaching, 3. Med. Abt.

Pappenheimstraße, 2. Med. Abt.

1. Februar 1973 Approbation

Zur Zeit arbeite ich als Assistenzärztin an der 2. Med. Abt. des Städtischen Krankenhauses an der Pappenheimstraße.







